



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΓΙΑ
ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

" ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΡΑΔΙΟΪΣΟΤΟΠΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΕΥΑΛΩΤΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΠΛΑΚΑΣ"

υπό

ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ Α. ΓΙΑΝΝΑΚΟΥ

Τεχνολόγος Ακτινολογίας Ραδιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

*«Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη & διάγνωση
των αγγειακών παθήσεων»*

Λάρισα, 2020

Επιβλέπων:

Κωνσταντίνος Κάππας, *Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Κωνσταντίνος Κάππας, *Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
2. Παναγιώτης Γεωργούλιας, *Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
3. Μιλτιάδης Ματσάγκας, *Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

“ULTRASONOGRAPHIC AND RADIOISOTOPIC CHARACTERISTICS OF THE VULNERABLE ATHEROMATOUS PLAQUE”

EYXΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την Πρόληψη και Διάγνωση των Αγγειακών Παθήσεων» του Ιατρικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Ιατρικής Φυσικής Κωνσταντίνο Κάππα για την επίβλεψη και καθοδήγηση της διπλωματικής εργασίας. Η συμβολή του στην εκπόνηση της εργασίας ήταν ιδιαίτερα σημαντική.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Πυρηνικής Ιατρικής Παναγιώτη Γεωργούλια και τον Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής Μιλτιάδη Ματσάγκα για τη συμμετοχή τους στην Τριμελή Συμβουλευτική Επιτροπή και τις χρήσιμες υποδείξεις τους.

Ευχαριστίες οφείλω επίσης στον Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής Αθανάσιο Γιαννούκα για την ευκαιρία να συμμετάσχω στο ιδιαίτερα ενδιαφέρον και υψηλού επιπέδου Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών.

Σταυρούλα Α. Γιαννακού

Περίληψη

Εισαγωγή: Οι ευάλωτες (vulnerable) αθηρωματικές πλάκες ενοχοποιούνται για το μεγαλύτερο ποσοστό οξέων ισχαιμικών συμβάντων (οξέα στεφανιαία σύνδρομα, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια). Η ανατομική απεικόνιση του αυλού του αγγείου (ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία) συχνά δεν ανιχνεύει ή υποεκτιμά τις ευάλωτες πλάκες, δεδομένου ότι σε σημαντικό ποσοστό προκαλούν μη-αιμοδυναμικά σημαντική (<50%) στένωση.

Μεθοδολογία: Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία βασίζεται στην βιβλιογραφική ανασκόπηση του θέματος μέσω διερεύνησης της διεθνούς βάσης ιατρικών δεδομένων PUBMED, με την χρήση κατάλληλων «λέξεων κλειδιά».

Αποτελέσματα: Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα οι ευάλωτες αθηρωματικές πλάκες αναδεικνύουν κοινά ιστολογικά και παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά όπως η έντονη φλεγμονώδης διεργασία (διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα), η αγγειογένεση, η αναδιαμόρφωση (remodeling) του αγγείου, η αιμορραγική διάθεση (ενεργοποίηση σχηματισμού θρόμβου), η λεπτή ινώδης κάψα, ο μεγάλος λιπώδης πυρήνας και οι μικροαποτιτανώσεις. Με την χρήση των υπερηχογραφικών τεχνικών (B-mode, Doppler, 3D- US, IVUS) απεικονίζεται το μέγεθος και τα ιδιαίτερα μορφολογικά χαρακτηριστικά της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας. Παράλληλα, με την εφαρμογή της υπερηχογραφικής απεικόνισης δύναται να αξιολογηθεί η ανταπόκριση των αθηρωματικών πλακών στη θεραπεία. Η δυνατότητα των σπινθηρογραφικών τεχνικών και ιδιαίτερα της ποζιτρονικής (PET) μεθόδου να απεικονίζουν μεταβολικές διεργασίες, ανοίγει νέους ορίζοντες στην αξιολόγηση των αθηρωματικών πλακών. Επιπροσθέτως, οι σύγχρονες «υβριδικές» τεχνικές (SPECT/CT, PET/CT, PET/MR) παρέχουν την δυνατότητα ταυτόχρονης ανατομολογικής και λειτουργικής αξιολόγησης της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας, καθώς και του «αθηρωματικού» ασθενή και αναμένεται να εξαπλωθεί σημαντικά η κλινική τους εφαρμογή στο μέλλον.

Συμπέρασμα: Οι υπερηχογραφικές τεχνικές θεωρούνται εξετάσεις «πρώτης γραμμής» για την ανίχνευση, αξιολόγηση και χαρακτηρισμό των αθηρωματικών πλακών. Οι ραδιοϊσοτοπικές (SPECT, PET) τεχνικές παρέχουν την δυνατότητα μοριακής-λειτουργικής απεικόνισης της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας. Η επιλογή

της κατάλληλης απεικονιστικής τεχνικής προσαρμόζεται στα κλινικοεργαστηριακά δεδομένα κάθε ασθενούς, εκμεταλλευόμενοι τις δυνατότητες που μας προσφέρει η συνεχής εξέλιξη όλων των απεικονιστικών τεχνικών.

Λέξεις - Κλειδιά: Ευάλωτη αθηρωματική πλάκα, υπερηχογράφημα, ηχοανακλαστικό μέσο, ενδαγγειακό υπερηχογράφημα, οπτική συνεκτική τομογραφία, φασματοσκοπία, αγγειοσκοπία, θερμογραφία, αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία, σπινθηρογράφημα, τομογραφία εκπομπής μονού φωτονίου, ποζιτρονική τομογραφία.

Abstract

Introduction: Vulnerable atheromatous plaques are responsible for the highest percentage of acute ischemic events (acute coronary syndromes, strokes). Anatomical vessels' lumen imaging (digital subtractive angiography) may not detect or often underestimate vulnerable plaques, as they can cause non-hemodynamically significant (<50% diameter) stenosis of the vessel's lumen.

Methodology: The master's thesis is based on the systematic review of the literature searching the international medical database PUBMED, by using appropriate 'keywords'.

Results: According to the literature, vulnerable atherosclerotic plaques exhibit common histological and pathophysiological features such as intense inflammatory process (inflammatory cell infiltration), angiogenesis, remodeling, hemorrhage predisposition (thrombogenesis acceleration), thin fibrous cap, large lipid core and micro-calcifications. Ultrasound techniques (B-mode, Doppler, 3D-US, IVUS) illustrate the size and specific morphological characteristics of the atheromateous plaque. Moreover, ultrasound imaging can evaluate the response of atherosclerotic plaques to treatment. The ability of radioisotopic techniques and in particular the positron emission tomographic (PET) imaging to visualize metabolic processes, opens new horizons in the evaluation of atherosclerotic plaques. In addition, modern "hybrid" techniques (SPECT/CT, PET/CT, PET/MR) provide simultaneous anato-morphological and functional evaluation of the atherosclerotic plaque and also the "atherosclerotic" patient and are expected to significantly expand their clinical application in the future.

Conclusion: Ultrasound techniques are considered 'first-line' examinations for the detection, evaluation and characterization of atherosclerotic plaques. Radioisotopic (SPECT, PET) techniques allow the molecular-functional imaging of the vulnerable atheromatous plaque. The choice of the appropriate imaging technique is adapted to the clinical and laboratory data of each patient, taking advantage of the opportunities offered by the continuous evolution of all imaging techniques.

Key words: vulnerable plaque, ultrasound - U/S, contrast enhanced ultrasound - CEUS, intravascular ultrasound - IVUS, optical coherence tomography - OCT, spectroscopy - NIRS, angioscopy, thermography, computed tomography - CT, magnetic resonance imaging – MRI, single photon emission computed tomography – SPECT, positron emission tomography – PET, PET/CT, PET/MR.

Πίνακας Περιεχομένων

Ευχαριστίες	3
Περίληψη	4
Abstract	6
Συντομογραφίες/Abbreviations	9
Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή/Introduction	11
1.1 Αθηρωματική Νόσος	11
1.2 Παθογένεση της Αθηροσκλήρυνσης-Ευάλωτη Αθηρωματική Πλάκα	11
Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία/Methodology	14
Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα/Results	15
3.1 Υπερηχογραφική Απεικόνιση-Χαρακτηριστικά της Ευάλωτης Αθηρωματικής Πλάκας	15
3.1.1 Μη-Επεμβατικές Υπερηχογραφικές Τεχνικές	15
3.1.2 Ενδαγγειακό Υπερηχογράφημα (Intravascular Ultrasound – IVUS)	20
3.2 Άλλες Τεχνικές Απεικόνισης της Ευάλωτης Αθηρωματικής Πλάκας	25
3.2.1 Οπτική Συνεκτική Τομογραφία (Optical Coherence Tomography - OCT)	25
3.2.2 Φασματοσκοπία (Spectroscopy)	26
3.2.3 Αγγειοσκοπία (Angioscopy)	26
3.2.4 Θερμογραφία (Thermography)	26
3.3 Αξονική Τομογραφία (CT) / Αγγειογραφία (CT angiography – CTA)	27
3.4 Μαγνητική Τομογραφία (MRI) / Αγγειογραφία (MR angiography – MRA)	27
3.5 Ραδιοϊσοτοπική Απεικόνιση Ευάλωτης Αθηρωματικής Πλάκας	28
3.6 «Υβριδική» Απεικόνιση (Hybrid Imaging)	37
3.7 Κλινική Συμβολή στην Αξιολόγηση της Ευάλωτης Αθηρωματικής Πλάκας	38
Κεφάλαιο 4 Συζήτηση-Συμπεράσματα/Discussion-Conclusions	45
Βιβλιογραφία/References	50

Συντομογραφίες/Abbreviations

AEE: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

2D US: Two Dimensional Ultrasound

3D US: Three Dimensional Ultrasound

ADE: Automated Differential Echogenicity

BAB: Black Area with a Border

B-mode US: Brightness mode Ultrasound

CEUS: Contrast-Enhanced Ultrasonography

CT: Computed Tomography

CTA: Computed Tomography Angiography

DWA: Discrete White Area

ECM: Extracellular Matrix

¹⁸F-FDG: ¹⁸-Fluorodeoxyglucose

¹⁸F-NaF: ¹⁸F-Sodium Fluoride

FFR: Fractional Flow Reserve

GSM: Gray-Scale Median

HU: Hounsfield Units

¹²³I: Iodine-123

IB-IVUS: Integrated Backscatter-IVUS

ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule-1

¹¹¹In: Indium-111

IMT: Intima-Media Thickness

IV-MRI: Intravenous Magnetic Resonance Imaging

IVRD: Intravascular Radiation Detector

IVUS: Intravascular Ultrasound

JBA: Juxtaluminal Black Area

LDL: Low Density Lipoprotein

MCP-1: Monocyte Chemoattractant Protein-1

MDCT: Multi-Detector Computed Tomography

MDCTA: Multi-Detector Computed Tomography Angiography

MRA: Magnetic Resonance Angiography

MRI: Magnetic Resonance Imaging

NIRS: Near Infrared Spectroscopy

OCT: Optical Coherence Tomography

PET: Positron Emission Tomography

PET/CT: Positron Emission Tomography/Computed Tomography

ROIs: Regions of Interest

SMC: Smooth Muscle Cells

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography

SPECT/CT: Single Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography

^{99m}Tc: Technetium-99m

TSPO: Translocator Protein

TPV: Total Plaque Volume

VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule -1

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VH-IVUS: Virtual Histology-IVUS

VSMC: Vascular Smooth Muscle Cells

VWV: Vessel Wall Volume

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή/Introduction

1.1 Αθηρωματική Νόσος

Η αθηρωματική νόσος και οι επιπλοκές της (κυρίως έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) αποτελούν τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας στον δυτικό κόσμο, παρά τις σημαντικές εξελίξεις στην θεραπευτική τους αντιμετώπιση. Υπολογίζεται ότι 5.000.000 θάνατοι στην Ευρώπη και 19.000.000 παγκοσμίως αποδίδονται σε καρδιαγγειακές παθήσεις, ενώ το σχετικό οικονομικό κόστος φθάνει τα 200 δισεκατομμύρια ευρώ [1-3]. Η αθηροσκλήρυνση αποτελεί συστηματική παθολογική διεργασία των αγγείων, ξεκινά νωρίς στη ζωή και αποτελεί μια συνεχή διαδικασία που σταδιακά εξελίσσεται με δυνητικά σοβαρές επιπτώσεις. Η αρτηριακή υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία (και ιδιαίτερα η υπερχοληστεριναιμία), το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η καθιστική ζωή, το “stress”, το αρσενικό φύλο, καθώς και η γενετική προδιάθεση αποτελούν τους κύριους προδιαθεσικούς παράγοντες (παράγοντες «κινδύνου») για την εμφάνιση και εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης. Οι περισσότερες αθηρωματικές πλάκες παραμένουν ασυμπτωματικές για μεγάλο χρονικό διάστημα, αν και σε σημαντικό ποσοστό ασθενών το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) αποτελούν την πρώτη εκδήλωση της νόσου. Η διάβρωση-ρήξη της αθηρωματικής πλάκας εκθέτει το υποκείμενο προθρομβωτικό τοίχωμα του αγγείου στα κυκλοφορούντα αιμοπετάλια και στους παράγοντες πήξης και είναι ο πλέον κοινός υποκείμενος παθολογικός μηχανισμός που δημιουργεί οξεία αγγειακά-ισχαιμικά στεφανιαία και εγκεφαλικά σύνδρομα [1-3].

1.2 Παθογένεση της Αθηροσκλήρυνσης - Ευάλωτη Αθηρωματική Πλάκα

Η αθηροσκλήρυνση συνιστά χρόνια νόσο των αρτηριών (κυρίως των μέσου και μεγάλου μεγέθους), προκαλώντας πάχυνση του αγγειακού τοιχώματος με συσσώρευση λιπιδίων και ινωδών παραγόντων. Ο σχηματισμός των αθηρωματικών αλλοιώσεων είναι σύνθετος και περιλαμβάνει διάφορες διεργασίες όπως τη διατμητική τάση (shear stress), τη φλεγμονή, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την νεοαγγείωση και τη θρόμβωση [4,5]. Η χαμηλή διατμητική τάση συνδυάζεται συχνά με διαταραχές της αιματικής ροής (π.χ. στροβιλώδης ροή) και ενισχύει την έκφραση γονιδίων που προάγουν την αθηρωματική διεργασία. Χαμηλές τιμές διατμητικής

τάσης οδηγούν σε αύξηση της συγκέντρωσης λιπιδίων, διέγερση της νεοαγγείωσης, της μετανάστευσης και του πολλαπλασιασμού των λείων μυικών κυττάρων, καθώς και σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου – απόπτωση ενδοθηλιακών κυττάρων, αναδιαμόρφωση (remodeling) του αγγειακού τοιχώματος και διείσδυση φλεγμονωδών κυττάρων στον μέσο χιτώνα και σε υπάρχουσες αθηρωματικές πλάκες, με τελικό αποτέλεσμα τον σχηματισμό ευάλωτων πλακών [5]. Η υψηλή διατμητική τάση ενοχοποιείται για την πρόκληση αιμορραγίας και ρήξης των αθηρωματικών πλακών. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, που σχετίζεται με την επίδραση των παραγόντων κινδύνου όπως και η μείωση των επιπέδων νιτρικού οξέος, ενεργοποιεί την οξείδωση της LDL στον έσω χιτώνα και διεγείρει την παραγωγή χημειοτακτικών παραγόντων (ιντερλευκίνες) και επιφανειακών παραγόντων συγκόλλησης (vascular cell and intracellular adhesion molecule-1 VCAM-1, ICAM-1, σελεκτίνες) από το ενδοθήλιο, καθώς και την έκκριση αυξητικών παραγόντων (macrophage colony stimulating factor, M-CSF) [6,7]. Μονοκύτταρα και T-λεμφοκύτταρα από την κυκλοφορία συνδέονται με τον παράγοντα VCAM-1 και διεισδύουν στο αγγειακό τοίχωμα. Μακροφάγα που προέρχονται από μονοκύτταρα φαγοκυτταρώνουν την οξειδωμένη LDL και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα, τα οποία συγκεντρώνονται σε στοιβάδες στον έσω αγγειακό χιτώνα σχηματίζοντας ξανθώματα [8,9]. Παράλληλα, τα μακροφάγα εκκρίνουν κυτοκίνες και αυξητικούς παράγοντες που προκαλούν την μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό λείων μυικών κυττάρων, καθώς και την παραγωγή εξωκυττάριας ουσίας (“extracellular matrix” - ECM). Οι εξωκυττάριας «δεξαμενές» λίπους, τα εκφυλισμένα αφρώδη κύτταρα και άλλα νεκρά κύτταρα σχηματίζουν τον πλούσιο-λιπιδικό νεκρωτικό πυρήνα. Η διαδικασία επούλωσης των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων με τη συσσώρευση και τον πολλαπλασιασμό λείων μυικών κυττάρων και την παραγωγή ECM (κυρίως κολλαγόνου και πρωτεογλυκανών), οδηγεί στην κάλυψη του νεκρωτικού πυρήνα και τον σχηματισμό ινώδους κάψας [10-14]. Με την ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας, ενεργοποιείται η αγγειογένεση από τα «αγγεία των αγγείων» (“vasa vasorum”) για την παροχή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών στην πλάκα [15].

Οι όροι «ευάλωτη», «ασταθής» ή «υψηλού κινδύνου» αθηρωματική πλάκα χρησιμοποιούνται σήμερα ευρέως για να περιγράψουν πλάκες που παρουσιάζουν τέτοια χαρακτηριστικά, ανεξάρτητα από το αν υπάρχει ρήξη της ινώδους κάψας. Ως ευάλωτες θεωρούνται οι αθηρωματικές πλάκες που έχουν υψηλή πιθανότητα να «διαβρωθούν»-διαρραγούν ή/και να αναπτύξουν θρόμβο, με αποτέλεσμα την

πρόκληση οξέων θρομβοεμβολικών καρδιακών επεισοδίων (έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθή στηθάγχη, αιφνίδιο καρδιακό θάνατο) ή ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (οι πλάκες που εμφανίζουν ταχεία ανάπτυξη θα μπορούσαν να θεωρηθούν επίσης ως ευάλωτες).

Η «ευαλωτότητα» σχετίζεται κυρίως με μηχανική αστάθεια και φλεγμονή της αθηρωματικής πλάκας. Η συνεχιζόμενη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η αύξηση του μεγέθους του λιπιδικού-νεκρωτικού πυρήνα (συνοδευόμενη από έντονη απόπτωση), η ενδοαθηρωματική αιμορραγία (σχετιζόμενη με την έντονη νεοαγγείωση) και η συνάθροιση μακροφάγων που εκκρίνουν μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs), οδηγούν στον σχηματισμό της ευάλωτης πλάκας. Τελικά, η πλάκα γίνεται εύθραυστη, η ινώδης κάψα λεπταίνει και διαρρηγνύεται, και το θρομβογενές περιεχόμενο του πυρήνα εκτίθεται στην κυκλοφορία προκαλώντας θρόμβωση της επιφάνειας της πλάκας [7,9,11]

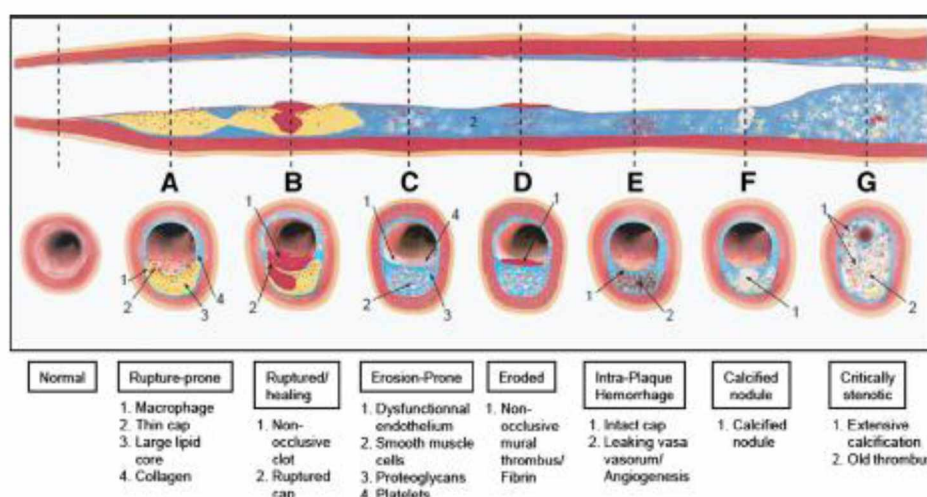
Οι ευάλωτες αθηρωματικές πλάκες εμφανίζουν κοινά μορφολογικά-ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά, όπως: i) λεπτή ινώδη κάψα με μεγάλο λιπώδη νεκρωτικό πυρήνα ($\geq 40\%$ όγκο πλάκας) που αποτελείται από κρυστάλλους ελεύθερης χοληστερόλης, εστέρες χοληστερόλης και οξειδωμένα λιπίδια, απουσία (ή μειωμένη ποσότητα) κολλαγόνου και λίγα λεία μυικά κύτταρα ii) έντονη αναδιαμόρφωση (remodeling) του αγγειακού τοιχώματος, iii) φλεγμονώδη κυτταρική διήθηση (κυρίως από μονοκύτταρα, μακροφάγα/αφρώδη κύτταρα και ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα), iv) απογύμνωση του ενδοθηλίου με συγκέντρωση αιμοπεταλίων (συχνά και σχηματισμό θρόμβου), v) έντονη νεοαγγείωση, vi) αιμορραγία εντός της πλάκας, vii) επιφανειακά ασβεστοποιημένα οζίδια και viii) διάβρωση (ρήξη) της πλάκας (**Εικόνα 1**) [10, 11]. Μικροσκοπικά, η ευάλωτη πλάκα χαρακτηρίζεται από λεπτό ινώδες περίβλημα ($< 65\mu\text{m}$) με > 25 μακροφάγα ανά οπτικό πεδίο [11].

Ο κίνδυνος ρήξης πλάκας σχετίζεται στενότερα με τη σύσταση από ότι με το μέγεθος της πλάκας. Η διεύθυνση της αθηρωματικής πλάκας από φλεγμονώδη κύτταρα έχει αναγνωριστεί ως μία από τις κύριες αιτίες «ευαλωτότητας/αστάθειας» της πλάκας και θρομβογένεσης, με τελικό αποτέλεσμα τη ρήξη και την πρόκληση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ή ΑΕΕ.

Οι ανατομικές τεχνικές απεικόνισης του αυλού του αγγείου και ιδιαίτερα η ψηφιακή αγγειογραφία (“gold standard” τεχνική) υπολογίζουν με ακρίβεια το βαθμό στένωσης, συχνά όμως δεν ανιχνεύουν ή υποεκτιμούν τις ευάλωτες πλάκες, ιδίως

όταν δεν προκαλούν αιμοδυναμικά σημαντική (>50%) ενδαυλική στένωση. Παράλληλα, η ψηφιακή αγγειογραφία έχει περιορισμένη δυνατότητα αξιολόγησης των ιδιαίτερων δομικών-μορφολογικών χαρακτηριστικών των ευάλωτων πλακών και ως εκ τούτου δεν θα αποτελέσει αντικείμενο της εργασίας. Τις τελευταίες δεκαετίες, έχουν αναπτυχθεί διάφορες επεμβατικές και μη-επεμβατικές τεχνικές που παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για την σύσταση, την μορφολογία και την ιστοπαθολογία των αθηρωματικών πλακών.

Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση των υπερηχογραφικών και ραδιοϊσοτοπικών χαρακτηριστικών της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας, ενώ περιορισμένη αναφορά γίνεται και στις άλλες τεχνικές αξιολόγησης των ευάλωτων πλακών. Παράλληλα, παρουσιάζεται η κλινική συμβολή των διάφορων τεχνικών στην αξιολόγηση των αθηρωματικών πλακών και του «αθηρωματικού» ασθενή, ενώ γίνεται συνοπτική αναφορά και στα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα κάθε απεικονιστικής τεχνικής.



Εικόνα 1: Μηχανισμός παθογένεσης & τύποι ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας (Από: Naim C, et al., *Vulnerable atherosclerotic carotid plaque evaluation by ultrasound, computed tomography angiography, and magnetic resonance imaging: an overview*, *Can Assoc Radiol J.* 2014;65:275-286, με την άδεια του εκδότη).

Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία/Methods

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία βασίζεται στη βιβλιογραφική ανασκόπηση του θέματος μέσω διερεύνησης της διεθνούς βάσης ιατρικών δεδομένων PUBMED, με τη χρήση κατάλληλων «λέξεων κλειδιά» (key words). Συγκεκριμένα,

για την αναζήτηση των σχετικών επιστημονικών δημοσιεύσεων χρησιμοποιήθηκαν συνδυαστικά ως λέξεις κλειδιά οι εξής: “vulnerable plaque” και “ultrasound - U/S”, “contrast enhanced ultrasound - CEUS”, “intravascular ultrasound - IVUS”, “optical coherence tomography - OCT”, “spectroscopy - NIRS”, “angiography”, “thermography”, “computed tomography - CT”, “magnetic resonance imaging – MRI”, “single photon emission computed tomography – SPECT”, “positron emission tomography – PET”, “PET/CT”, “PET/MR”. Λόγω του ιδιαίτερα μεγάλου αριθμού δημοσιεύσεων που ανέκυσαν κατά την ανωτέρω διερεύνηση της βιβλιογραφίας, αρχικά επελέγησαν άρθρα κυρίως της τελευταίας δεκαετίας. Μετά από αποκλεισμό των άρθρων «διπλής εγγραφής», καθώς και όσων δεν ήταν προσβάσιμα (πλήρης άρθρο), μελετήθηκαν 467 άρθρα (πρωτότυπα και ανασκόπησης) και τελικά επελέγησαν ως πλέον ενδιαφέρουσες 188 δημοσιεύσεις οι οποίες παρατίθενται στην «Βιβλιογραφία».

Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα/Results

Επί του παρόντος, δεν υπάρχει ιδανική μέθοδος για την ανίχνευση και ταυτοποίηση όλων των χαρακτηριστικών της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας. Ως εκ τούτου, έχουν αναπτυχθεί διάφορες μη επεμβατικές και επεμβατικές μέθοδοι για την ανίχνευση των ευάλωτων πλακών, με πλεονεκτήματα αλλά και περιορισμούς στη δυνατότητα αναγνώρισης των μορφολογικών και λειτουργικών τους χαρακτηριστικών.

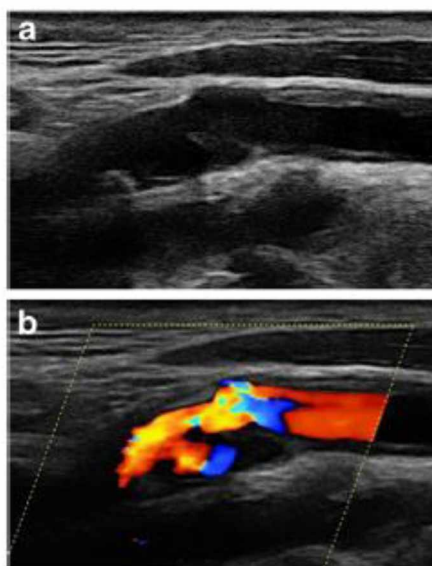
3.1 Υπερηχογραφική Απεικόνιση-Χαρακτηριστικά της Ευάλωτης Αθηρωματικής Πλάκας

3.1.1 Μη-Επεμβατικές Υπερηχογραφικές Τεχνικές

Οι μη-επεμβατικές υπερηχογραφικές τεχνικές [2D gray-scale (B-mode) U/S, 3D U/S, color Doppler (CDU), Power Doppler (PDI), CEUS] θεωρούνται εξετάσεις «πρώτης γραμμής» για την ανίχνευση, αξιολόγηση και χαρακτηρισμό των αθηρωματικών πλακών, δεδομένου ότι είναι εύχρηστες, ασφαλείς και χαμηλού κόστους. Η παρουσία ανομοιογένειας και εξέλκωσης στην επιφάνεια της πλάκας, η απουσία ινώδους κάψας και η λέπτυνση ή ρήξη αυτής, το ινολιπώδες και αιμορραγικό περιεχόμενο και η παρουσία υποηχογενών ή/και ανηχοϊκών περιοχών (σχετιζόμενων με τον νεκρωτικό πλούσιο-λιπιδικό πυρήνα), θεωρούνται χαρακτηριστικά ευρήματα

της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας [15-17]. Η εξέλκωση απεικονίζεται κατά κανόνα ως ανομοιογενής κοιλότητα («κρατήρας»), με στάση ή/και ανάστροφη ροή εντός αυτής στη μελέτη με έγχρωμο Doppler (**Εικόνα 2**). Οι αποτιτανώσεις παρουσιάζουν αυξημένο ηχητικό σήμα, ο ινώδης πυρήνας εμφανίζεται ως ελαφρώς υπερηχογενής περιοχή ανάμεσα στο εσωτερικό τμήμα της πλάκας και το αίμα, ενώ ο λιπιδικός πυρήνας έχει χαμηλό ηχητικό σήμα λόγω της λιπώδους σύστασής του. Η αιμορραγία απεικονίζεται ως υποηχοϊκή/ανηχοϊκή περιοχή, παρόμοια με τον πλούσιο-λιπιδικό πυρήνα, γεγονός που περιορίζει τη δυνατότητα της υπερηχογραφίας να διακρίνει τις δύο οντότητες, χωρίς τη χρήση ηχοανακλαστικού μέσου [15-17].

Η μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου αγγειακού χιτώνα (Intima-Media Thickness /IMT) θεωρείται σημαντικός προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών επεισοδίων (IMT \geq 1.5 mm δηλώνει παρουσία αθηρωματικής πλάκας) , αν και η επίπτωση παραγόντων όπως η εμπειρία του χειριστή-ιατρού και τα τεχνικά χαρακτηριστικά του υπερηχογραφικού συστήματος, περιορίζουν την επαναληψιμότητα και την αναπαραγωγή των ευρημάτων [16,17].



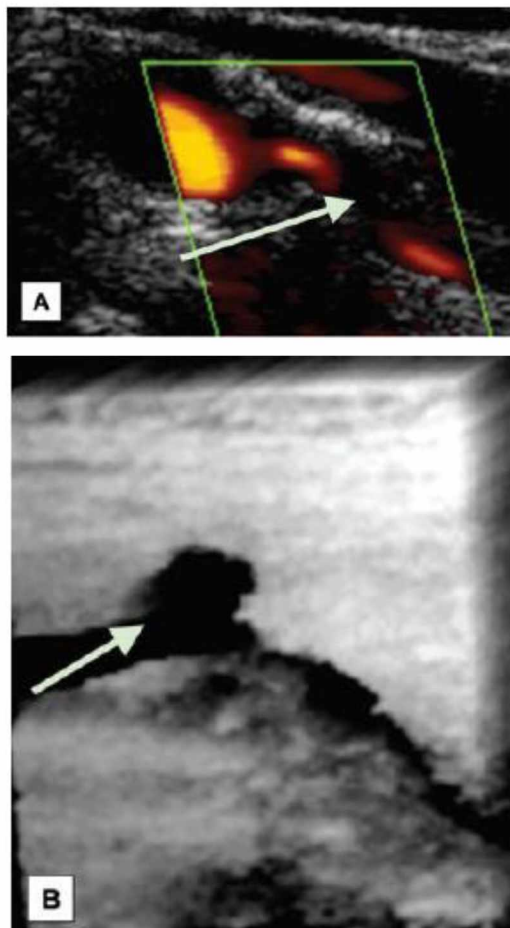
Εικόνα 2: Εξελκωμένη καρωτιδική πλάκα: (α) B-mode υπερηχογράφημα, (β) Έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα (Από: Rafailidis V, et al., *Imaging of the ulcerated carotid atherosclerotic plaque: a review of the literature. Insights Imaging*, 2017;8:213-225, βάσει της άδειας CCBY4.0, <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13244-017-0543-8>).

Δεδομένης της σημαντικής επίπτωσης παραγόντων όπως η εμπειρία-υποκειμενικότητα του απεικονιστή, η λειτουργική κατάσταση και οι παράμετροι του υπερηχογραφικού συστήματος, στην απεικόνιση και αξιολόγηση των αθηρωματικών

πλακών, αναπτύχθηκε από τους Νικολαΐδη και συν. υπολογιστικό σύστημα «κανονικοποίησης» (normalization) των υπερηχογραφικών δεδομένων, συμβάλλοντας σημαντικά στην αντικειμενικότερη εκτίμηση των ευρημάτων, με την εισαγωγή της «Διαμέσου Κλίμακας του Γκρί» (Gray Scale Median – GSM) [18,19]. Η υπολογιστική αυτή τεχνική χρησιμοποιεί υψηλής ανάλυσης υπερηχογραφικές εικόνες αθηρωματικών πλακών, στις οποίες υπολογίζεται ψηφιακά η παράμετρος GSM, ενώ σε αρκετά υπερηχογραφικά συστήματα δίνεται και η δυνατότητα περιγραφής περιοχών ενδιαφέροντος (Regions of Interest–ROIs). Συγκεκριμένα, οι υπερηχογραφικές εικόνες κανονικοποιούνται ως προς το αίμα (μαύρο–GSM=0) και τον έξω χιτώνα του αγγείου (λευκό – GSM=190) [20]. Υψηλής ηχογένειας πλάκες έχουν μεγάλο GSM και αντίθετα υποηχογενείς πλάκες (ευάλωτες) μικρό GSM. Πλάκες με δείκτη $GSM < 25$ σχετίζονται με σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο ΑΕΕ συγκριτικά με πλάκες που έχουν $GSM > 25$ (7.1% vs 1.5%, $p < 0.001$) [20]. Πρόσθετες υπερηχογραφικές παράμετροι αξιολόγησης των αθηρωματικών πλακών είναι: το μέγεθος της πλάκας (“plaque area”), η “Juxtaluminal Black Area-JBA” και “Black Area with a Border-BAB” (ανηχοϊκές/«μαύρες» περιοχές της πλάκας κοντά στον αγγειακό αυλό), η “Discrete White Area”–DWA (παρουσία διακριτών λευκών περιοχών στην πλάκα) και το ποσοστό «μαύρων» περιοχών στην πλάκα (percent of black area). Η αύξηση του μεγέθους της αθηρωματικής πλάκας, των δεικτών JBA, BAB και DWA και του ποσοστού «μαύρων» περιοχών, σχετίζονται με αυξημένη «αστάθεια» (vulnerability) της πλάκας [21].

Η τρισδιάστατη υπερηχογραφία (3D U/S) παρέχει την δυνατότητα υπολογισμού του όγκου του αγγειακού τοιχώματος (Vessel Wall Volume–VWV) και του συνολικού όγκου της αθηρωματικής πλάκας (Total Plaque Volume–TPV), με την πρόσθετη χρήση λογισμικών ποσοτικής ανάλυσης, καθώς και ακριβέστερη αξιολόγηση της μορφολογίας και της υφής (texture) της **(Εικόνα 3)**. Η μεταβολή των VWV, TPV και της υφής της πλάκας (κυρίως ο αριθμός και όγκος των ελκών), ειδικά όταν αξιολογούνται συνδυαστικά, έχουν σημαντική προγνωστική αξία (εκτίμηση κινδύνου εμφράγματος μυοκαρδίου, παροδικού ισχαιμικού και ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου) [17,22,23]. Παράλληλα, η ελάττωση του όγκου της πλάκας (που αξιολογείται ακριβέστερα με την 3D τεχνική) σε ασθενείς που λαμβάνουν βέλτιστη συντηρητική αγωγή (συνήθως στατίνες και αντιαιμοπεταλιακά) αποτελεί δείκτη ευνοϊκής πρόγνωσης [17,23,24].

Η χορήγηση ηχοανακλαστικών υλικών επιτρέπει την αξιολόγηση της αγγείωσης, απεικονίζοντας σε πραγματικό χρόνο τα “vasa vasorum” και τη νεοαγγείωση της αθηρωματικής πλάκας. Η τεχνική (Contrast Enhanced Ultrasound–CEUS) συνίσταται στην ενδοφλέβιο χορήγηση του ηχοανακλαστικού μέσου, με την ταυτόχρονη καταγραφή του υπερηχογραφήματος. Ως ηχοανακλαστικό μέσο χορηγούνται μικροφουσαλίδες (που δεν διαχέονται στο διάμεσο χώρο) και έχουν την ιδιότητα να μεταβάλουν την ακουστική αντίθεση - ηχογένεια του αίματος, με αποτέλεσμα οι περιοχές αυξημένης αγγείωσης να παρουσιάζουν αυξημένη ηχογένεια. Υποηχογενείς αθηρωματικές πλάκες με εξελκωμένη επιφάνεια και αιμορραγικά στοιχεία στην ιστοπαθολογική εξέταση, εμφανίζουν μεγαλύτερη ενίσχυση σήματος στην υπερηχογραφική μελέτη με χορήγηση ηχοανακλαστικού υλικού, σε σύγκριση με τις ασβεστοποιημένες και ινώδεις πλάκες [25-27].

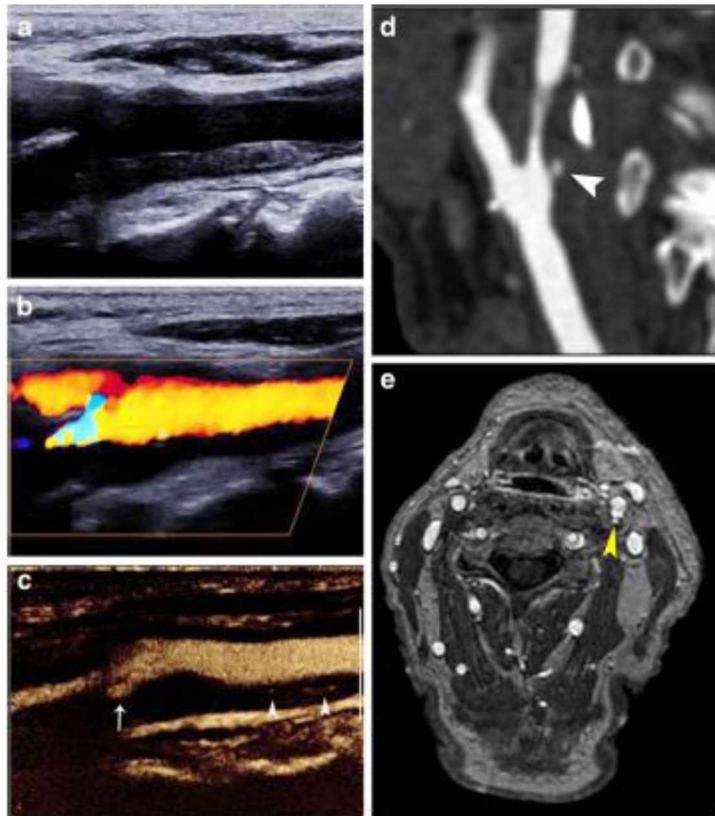


Εικόνα 3: *Ενάλωτη καρωτιδική αθηρωματική πλάκα: (Α) Power Doppler απεικόνιση (στένωση), (Β) 3D υπερηχογράφημα (εξέλκωση) (Από: Heliopoulos J, et al. Detection of carotid artery plaque ulceration using 3-dimensional ultrasound, J Neuroimaging. 2011;21:126-131, με την άδεια του εκδότη).*

Δεδομένου ότι η ενδοαθηρωματική αιμορραγία αποδίδεται στην έντονη νεοαγγείωση της πλάκας, η μελέτη της αγγείωσης έχει ιδιαίτερη σημασία για την ανίχνευση των ευάλωτων αθηρωματικών πλακών. Επιπροσθέτως, η αυξημένη ενίσχυση σήματος σχετίζεται με αυξημένη φλεγμονώδη διεργασία της αθηρωματικής πλάκας και αντίστοιχα αυξημένη συγκέντρωση φλεγμονωδών κυττάρων και παραγόντων όπως οι μεταλλοπρωτεϊνάσες (κυρίως η MMP9) [28-30]. Διάφορες τεχνικές εφαρμόζονται για την ποσοτικοποίηση της αθηρωματικής αγγείωσης. Η χρήση ενιαίας-προτυποποιημένης μεθόδου ποσοτικής εκτίμησης της αθηρωματικής αγγείωσης θα συμβάλλει σημαντικά στην ακριβέστερη ανίχνευση των ευάλωτων (υψηλού κινδύνου) αθηρωματικών πλακών.

Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα είναι η χορήγηση μικροφουσαλίδων με επικάλυψη μονοκλωνικών αντισωμάτων που «στοχεύουν» βιομόρια της ευάλωτης πλάκας. Έχουν μελετηθεί (in vitro και in vivo) μικροφουσαλίδες με μονοκλωνικά αντισώματα κατά των παραγόντων VCAM-1, ICAM-1, σελεκτίνη και CD81, που υπερεκφράζονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των ασταθών πλακών [32-34]. Πλέον πρόσφατα, έχουν δημοσιευθεί ενθαρρυντικά αποτελέσματα απεικόνισης ευάλωτων αθηρωματικών πλακών με τη χορήγηση μικροφουσαλίδων επικαλυμμένων με μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν σε βιολογικούς παράγοντες της φλεγμονής (CD68 – μακροφάγα) και της αγγειογένεσης (CD31) (**Εικόνα 4**) [35].

Με τη διακράνιο Doppler υπερηχογραφία είναι δυνατή η απεικόνιση των ενδοκρανιακών αγγείων και η ανίχνευση μικροεμβόλων κυρίως στη μέση εγκεφαλική αρτηρία. Η ανίχνευση μικροεμβόλων σε ασθενείς με καρωτιδικές αθηρωματικές πλάκες σχετίζεται με αστάθεια των πλακών. Ο συνδυασμός των παραπάνω ευρημάτων με την παρουσία ανηχοϊκών ή υποηχοϊκών περιοχών, καθώς και με νεοαγγείωση της πλάκας, αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα μελλοντικών ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων [36-38]. Αντίστοιχα, η ανίχνευση ευάλωτων αθηρωματικών πλακών στην κατιούσα αορτή, με τη χρήση διαοισοφάγειου υπερηχοτομογραφίας (2D, 3D), αποτελεί προβλεπτικό παράγοντα καρδιοαγγειακών επεισοδίων [39,40].



Εικόνα 4: Εξελκωμένη καρωτιδική πλάκα: (a) B-mode υπερηχογράφημα, (b) έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα, (c) υπερηχογράφημα με χρήση μικροφυσαλίδων (CEUS), (d) αξονική αγγειογραφία πολλαπλών ανιχνευτών, (e) μαγνητική αγγειογραφία (Από: Rafailidis V, et al., *Imaging of the ulcerated carotid atherosclerotic plaque: a review of the literature, Insights Imaging.* 2017;8(2):213-225, βάσει της άδειας CC BY 4.0, <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13244-017-0543-8>).

Οι τεχνικές ελαστογραφίας (strain και shear wave) συμβάλλουν στη διάκριση ευάλωτων («μαλακές») πλάκες από σταθερές («σκληρές») αθηρωματικές πλάκες [41]. Έχει αναφερθεί σε αρκετές μελέτες η συσχέτιση της μηχανικής «καταπόνησης» (υψηλό strain) με την αστάθεια της πλάκας και το μελλοντικό κίνδυνο αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, αν και αντίθετα αποτελέσματα έχουν επίσης δημοσιευθεί [42]. Επιπλέον, με την ελαστογραφία ανιχνεύονται πλάκες με ινώδη ιστό, λιπιδικό πυρήνα, νεοαγγείωση, ενδοαθηρωματική αιμορραγία/θρόμβωση και φλεγμονώδη-αφρώδη κύτταρα, όπως αναφέρουν δημοσιευμένες εργασίες σύγκρισης των δεδομένων της ελαστογραφίας με τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά των αθηρωματικών πλακών [43-45].

3.1.2. Ενδαγγειακό Υπερηχογράφημα (Intravascular Ultrasound – IVUS)

Το ενδαγγειακό υπερηχογράφημα (IVUS) αποτελεί σύγχρονη επεμβατική τεχνική απεικόνισης σε πραγματικό χρόνο (real time) του αυλού των αγγείων, σε

επιμήκη και εγκάρσια διατομή. Εφαρμόζεται για την ενδαυλική απεικόνιση κυρίως των στεφανιαίων αγγείων, των καρωτίδων, της αορτής, των λαγονίων και μηροϊγνυακών αγγείων και της κάτω κοίλης φλέβας.

Με τη χρήση του IVUS επιτυγχάνεται ο εντοπισμός και η αξιολόγηση των αγγειακών στενώσεων, καθώς και η εκτίμηση των ορίων, της μορφολογίας και της σύστασης της αθηρωματικής πλάκας, συμβάλλοντας σημαντικά στη διαδερμική επεμβατική αντιμετώπιση των αθηρωματικών βλαβών, καθώς και στην εκτίμηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία. Σημαντική εξέλιξη αποτελεί η δυνατότητα συνδυασμού της IVUS τεχνικής απεικόνισης των στεφανιαίων αρτηριών με την χορήγηση ηχοανακλαστικού μέσου (μικροφουσαλίδες), παρέχοντας τη δυνατότητα ανάδειξης και ημιποσοτικοποίησης των vasa vasorum και της νεοαγγείωσης της πλάκας, που αποτελούν βασικά στοιχεία «ευαλωτότητας» [46,47].

Με την κλασσική ασπρόμαυρη (grayscale) IVUS απεικόνιση, οι εικόνες σχηματίζονται από μετρήσεις της έντασης και της χρονικής ακολουθίας των ηχοανακλαστικών σημάτων, με εγκάρσια διακριτική ικανότητα 150–250 μm και βάθος 45 mm, παρέχοντας τη δυνατότητα αξιολόγησης και των τριών χιτώνων των αγγείων [48]. Με την ασπρόμαυρη τεχνική αξιολογείται η στένωση του αγγειακού αυλού και οι διαστάσεις και το είδος («μαλακή», ινώδης, επασβεστωμένη) των αθηρωματικών πλακών. Διάφορα υπερηχογραφικά ευρήματα χαρακτηριστικά της παρουσίας ευάλωτης («μαλακής») πλάκας, αποτελούν ο χαμηλής ηχογένειας (νεκρωτικός) πυρήνας, το θετικό remodeling, η νεοαγγείωση (σε συνδυασμό με την χορήγηση ηχοανακλαστικού υλικού-μικροφουσαλίδων), η ινώδης κάψα και οι διάσπαρτες αποτιτανώσεις (απεικονίζονται «τοξοειδώς» καταλαμβάνοντας λιγότερο από το 25% της εγκάρσιας διατομής του αγγείου) [49]. Οι ραγείσες αθηρωματικές πλάκες χαρακτηρίζονται από κοιλότητα εφαιπτόμενη με τον αυλό του αγγείου και από ρήξη της επιφάνειας της ινώδους κάψας. Η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας στις στεφανιαίες αρτηρίες αποτελεί την κύρια αιτία οξέων στεφανιαίων επεισοδίων (60–70%) [50]. Οι επασβεστωμένες (σταθερές) πλάκες έχουν αυξημένη ηχογένεια με την παρουσία ακουστικής σκιάς. Οι ινώδεις πλάκες χαρακτηρίζονται από ενδιάμεσης έντασης ηχογένεια (μεταξύ των «μαλακών» και επασβεστωμένων πλακών).

Αντιθέτως, με την ασπρόμαυρη IVUS απεικόνιση δεν είναι δυνατή η ακριβής εκτίμηση των συστατικών της αθηρωματικής πλάκας ούτε ο υπολογισμός του πάχους του ινώδους περιβλήματος (κάψας) της πλάκας, δεδομένου ότι το μέγεθός του είναι μικρότερο από τη διακριτική ικανότητα της μεθόδου [49]. Παράλληλα, δεν είναι

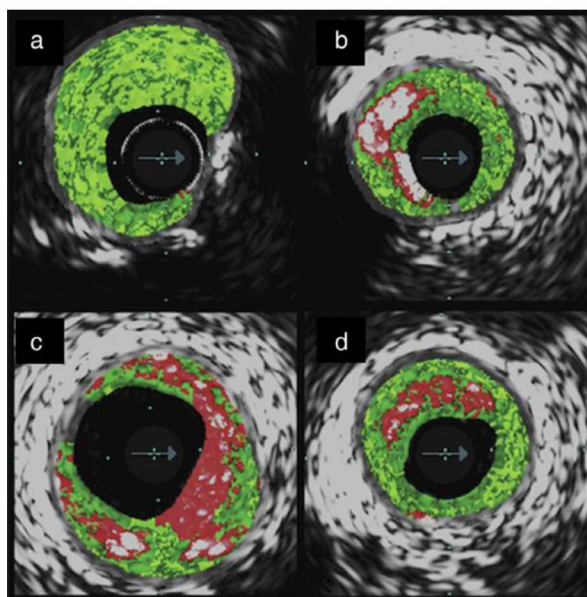
εφικτή ούτε η ανίχνευση και ο υπολογισμός ειδικών ιστολογικών χαρακτηριστικών με την IVUS υπερηχογραφία.

Με την εφαρμογή διαφόρων μαθηματικών αλγορίθμων ανάλυσης και επεξεργασίας των οπισθοσκεδασζόμενων υπερηχογραφικών σημάτων (με την χρήση κατάλληλου λογισμικού), επαυξάνεται η δυνατότητα της τεχνικής IVUS να ανιχνεύει τις ευάλωτες πλάκες. Πλέον διαδεδομένες είναι η Wavelet analysis, η ενδαγγειακή υπερηχογραφία ενσωματωμένης οπισθοσκέδασης (Integrated Backscatter IVUS–IB-IVUS), η εικονική ιστολογία (Virtual Histology IVUS–VH-IVUS), το iMAP-IVUS και η ανάλυση αυτοματοποιημένης διαφορικής ηχογένειας (Automated Differential Echogenicity–ADE). Με το μαθηματικό μοντέλο της Wavelet analysis επιτυγχάνεται η εκτίμηση τοπικών αλλαγών στο αρτηριακό τοίχωμα με την χρήση κατάλληλης χρωματικής κλίμακας, απεικονίζοντας τα συστατικά της αθηρωματικής πλάκας [51]. Η IB-IVUS ανάλυση βασίζεται σε φασματοσκοπική ανάλυση Fourier των οπισθοσκεδασζόμενων σημάτων από τα διάφορα συστατικά της πλάκας, σχηματίζοντας έγχρωμο «χάρτη» (δισδιάστατο ή/και τρισδιάστατο-3D). Ο «χάρτης» απεικόνισης της αθηρωματικής πλάκας διακρίνει τα συστατικά σε πέντε κατηγορίες: θρόμβος, υπερπλασία έσω χιτώνα/λιπιδικός πυρήνας, ίνωση, μεικτές βλάβες και ασβέστωση [50]. Επισημαίνεται ότι με την IB-IVUS τεχνική δεν είναι σε αρκετές περιπτώσεις εφικτή η ακριβής διάκριση μεταξύ υπερπλασίας του έσω αγγειακού χιτώνα και του λιπιδικού πυρήνα, καθώς και ανάμεσα σε ινώδη και επασβεστωμένη πλάκα [52-54].

Με τη φασματοσκοπική επεξεργασία των πρωτογενών υπερηχογραφικών (ηχοανακλώμενων) σημάτων δύναται να αναπαραχθούν σημαντικά δεδομένα για την ιστολογική ανάλυση (εικονική ιστολογία) των αθηρωματικών πλακών (VH-IVUS). Με το αντίστοιχο λογισμικό αποδίδεται σε κάθε συστατικό της πλάκας διαφορετική χρωματική απεικόνιση και μετά από κατάλληλη ανακατασκευή της εικόνας λαμβάνεται έγχρωμος «χάρτης» της πλάκας. Ο ινώδης συνδετικός ιστός απεικονίζεται με σκούρο πράσινο χρώμα, ο ινωδολιπώδης ιστός με ανοιχτό πράσινο, ο νεκρωτικός πυρήνας με κόκκινο και το ασβέστιο με άσπρο [55]. Η VH-IVUS ανάλυση, σε αντίθεση με την οπτική συνεκτική τομογραφία (Optical Coherence Tomography–OCT), αδυνατεί να απεικονίσει με ακρίβεια το πάχος της ινώδους κάψας, λόγω της χαμηλής διακριτικής ικανότητας της μεθόδου, καθώς και τους θρόμβους. Ως εκ τούτου, το ινωδοαθήρωμα λεπτής κάψας (ευάλωτη πλάκα) ανιχνεύεται ως αθηρωματική βλάβη με νεκρωτικό πυρήνα που καταλαμβάνει άνω του 10% της

πλάκας, χωρίς εμφανή ινώδη κάψα και με αθηρωματικό φορτίο άνω του 40%, ευρήματα εμφανή σε τουλάχιστον τρεις συνεχόμενες εικόνες [55]. Δεκάδες βιοδείκτες ανιχνεύονται με την εφαρμογή της VH-IVUS τεχνικής και τη χρήση εξελιγμένων πακέτων λογισμικού [55,56]. Αρκετές μελέτες αναδεικνύουν την προγνωστική αξία της θετικής αναδιαμόρφωσης (positive remodeling) του αγγειακού τοιχώματος και της σχέσης λιπιδικού/νεκρωτικού πυρήνα με το φορτίο ασβεστίου, όπως αξιολογούνται με την VH-IVUS στα στεφανιαία αγγεία, στην πρόβλεψη αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (**Εικόνα 5**) [57].

Η iMAP-IVUS ανάλυση αποτελεί μία ακόμη ενδιαφέρουσα μέθοδο επεξεργασίας και ανάλυσης των ηχοανακλαστικών δεδομένων (κατά Fourier), για τον ιστικό χαρακτηρισμό των αθηρωματικών πλακών, με τη χρήση έγχρωμης χρωματικής κλίμακας. Συγκεκριμένα ο ινώδης ιστός απεικονίζεται με ανοιχτό πράσινο χρώμα, ο λιπιδικός ιστός με κίτρινο, ο νεκρωτικός πυρήνας με ροζ και το ασβέστιο με μπλέ [57,58].

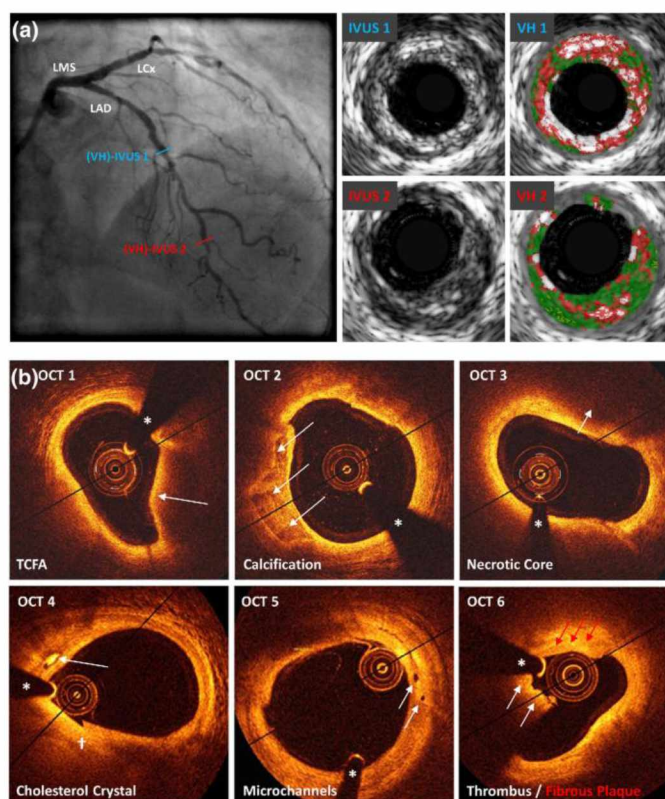


Εικόνα 5: Τύποι αθηρωματικής πλάκας με εικονική ιστολογία (VH- IVUS): (α) ινώδης πλάκα, (β) ινοασβεστωμένη πλάκα, (γ) ινοδοαθήρωμα με λεπτή ινώδη κάψα (ευάλωτη πλάκα), (δ) ινοδοαθήρωμα με παχιά ινώδη κάψα (Από: Silva MJ, et al. *The vulnerable plaque: current concepts and future perspectives on coronary morphology, composition and wall stress imaging*, Rev Port Cardiol. 2014;33:101-110, βάσει της άδειας CC BY-NC-ND 4.0, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S087025511400002X?via%3Dihub>)

Η ADE τεχνική αποτελεί αυτοματοποιημένη μέθοδο επεξεργασίας των πρωτογενών υπερηχογραφικών δεδομένων, για το χαρακτηρισμό της σύστασης των αθηρωματικών πλακών. Αναλύει τις διαφορές στην ένταση της ασπρόμαυρης IVUS απεικόνισης που αντιστοιχούν σε διαφορετική ηχογένεια των διαφόρων συστατικών της πλάκας, συμβάλλοντας στην αξιολόγηση και ποσοτικοποίηση των μεταβολών της σύστασης της πλάκας, με τη θεραπευτική αγωγή. Τα συστατικά της αθηρωματικής πλάκας διακρίνονται ως υποηχογενή (ασθενέστερο γκρι συγκριτικά με την απεικόνιση του έξω χιτώνα), υπερηχογενή (εντονότερο γκρι από τον έξω χιτώνα) και «λαμπερές» (bright) δομές (πολύ έντονο γκρι) που συνδυάζονται με ακουστική σκιά και αντιστοιχούν σε ασβέστιο. Πλεονέκτημα της μεθόδου θεωρείται η δυνατότητα επεξεργασίας δεδομένων που έχουν καταγραφεί στο παρελθόν (retrospective analysis), χωρίς να επηρεάζεται η ανάλυση από τον τύπο του υπερηχογραφικού συστήματος ή/και του καθετήρα (**Εικόνα 6**) [57].

Οι μηχανικές ιδιότητες της αθηρωματικής πλάκας αξιολογούνται αναλύοντας την παραμόρφωσή της που προκαλείται από την ενδαγγειακή πίεση, με την τεχνική της IVUS-ελαστογραφίας και παλπογραφίας [52]. Η μηχανική τάση του αγγειακού τοιχώματος αντανακλά τα συστατικά των χιτώνων. Περιοχές του τοιχώματος που αποτελούνται από «μαλακά» συστατικά παραμορφώνονται περισσότερο από περιοχές με μεγάλη συγκέντρωση «σκληρών» συστατικών, δίνοντας τη δυνατότητα διαφοροδιάγνωσης των λιπιδικών (μαλακών) από τις ινώδεις ή επασβεστωμένες (σκληρές) πλάκες. Υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν τη δυνατότητα ανίχνευσης ευάλωτων περιοχών σε ετερογενείς αθηρωματικές πλάκες (όπως λιπιδικές περιοχές με αυξημένη συγκέντρωση μακροφάγων), με τη χρήση της IVUS-ελαστογραφίας [59]. Η IVUS-παλπογραφία αποτελεί παρόμοια τεχνική υπολογισμού της τοπικής τάσης του αγγειακού τοιχώματος. Η χρωματική απεικόνιση των δεδομένων της παλπογραφίας (παλπόγραμμα) επιπροβάλλεται στην εικόνα του IVUS δίνοντας τη δυνατότητα καθορισμού των ευάλωτων «ώμων» εντός του ινοδοαθηρώματος λεπτής κάψας [52]. Η ανάδειξη περιοχών υψηλής τάσης με την IVUS-παλπογραφία έχει σημαντική ευαισθησία και ειδικότητα (89%) για την ανίχνευση ινοδοαθηρώματος λεπτής κάψας. Δημοσιευμένα αποτελέσματα κλινικών μελετών παρουσιάζουν σημαντικά μεγαλύτερο αριθμό σημείων υψηλής τάσης ή ευάλωτων στην παραμόρφωση αθηρωματικών πλακών, στις στεφανιαίες αρτηρίες ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ασταθή στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου), συγκριτικά με ασθενείς με σταθερή στηθάγχη, καθώς και σημαντική

συσχέτιση των παραμορφώσιμων πλακών με δείκτες συστηματικής φλεγμονής (CRP, λιποπρωτεΐνη-α) [52].



Εικόνα 6: (α) Αγγειογραφία και ενδαγγειακό υπερηχογράφημα (IVUS/VH-IVUS) σε στεφανιαία αγγεία (β) οπτική συνεκτική τομογραφία (OCT) σε στεφανιαία αγγεία (Από: Batty JA, et al., *Intracoronary Imaging in the Detection of Vulnerable Plaques*, *Curr Cardiol Rep.* 2016;18:28, βάσει της άδειας CC BY 4.0, <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11886-016-0705-1>).

3.2 Άλλες Τεχνικές Απεικόνισης της Ευάλωτης Αθηρωματικής Πλάκας

3.2.1 Οπτική Συνεκτική Τομογραφία (Optical Coherence Tomography - OCT)

Η Οπτική Συνεκτική Τομογραφία (OCT) θεωρείται οπτικό ανάλογο του IVUS, με τη διαφορά ότι υπολογίζει τον οπισθοσκεδασμό των φωτεινών σημάτων που εκπέμπονται από φωτεινή πηγή ενδαγγειακά και ανακλώνται από το αρτηριακό τοίχωμα (**Εικόνα 6**). Ο σχηματισμός της εικόνας βασίζεται στον υπολογισμό του χρόνου και της έντασης της ανακλώμενης φωτεινής δέσμης. Η OCT έχει υψηλή διακριτική ικανότητα που επιτρέπει την ευκρινή απεικόνιση των χαρακτηριστικών της αθηρωματικής πλάκας. Με την OCT επιτυγχάνεται ακριβής μέτρηση του πάχους της ινώδους κάψας, εντοπισμός και αξιολόγηση της συγκέντρωσης φλεγμονωδών κυττάρων εντός της πλάκας, ανίχνευση του λιπιδικού ιστού και του ασβεστίου,

ανίχνευση και χαρακτηρισμός του θρόμβου και απεικόνιση της διάβρωσης-ρήξης της πλάκας [60,61]. Η OCT εφαρμόζεται για την ανίχνευση και εκτίμηση ευάλωτων αθηρωματικών πλακών (λεπτή ινώδης κάψα, μεγάλη συγκέντρωση φλεγμονωδών κυττάρων, υψηλό λιπιδικό φορτίο, παρουσία μικροασβεστώσεων και θρόμβου, εικόνα διάβρωσης-ρήξης), στην παρακολούθηση της εξέλιξής τους και στην αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος (κυρίως διαδερμικής επαναγγείωσης-stenting) [60,61].

3.2.2 Φασματοσκοπία (Spectroscopy)

Η φασματοσκοπία (spectroscopy) βασίζεται στην επεξεργασία του φάσματος που προκύπτει από την αλληλεπίδραση της φωτεινής ακτινοβολίας με το αγγειακό τοίχωμα. Το φάσμα κάθε βιομορίου είναι μοναδικό, γεγονός που επιτρέπει την διάκριση ανάμεσα σε λίπος (π.χ. χοληστερόλη) και ασβέστιο. Με τη φασματοσκοπία απεικονίζεται ο λιπώδης ιστός με κίτρινο χρώμα. Στην κλινική πράξη, εφαρμόζονται δύο τεχνικές: φασματοσκοπία “Raman” και φασματογραφία “NIR” (Near Infrared – NIR). Ο συνδυασμός φασματοσκοπίας με ενδαγγειακό υπερηχογράφημα (IVUS) εφαρμόζεται για τον εντοπισμό και την αξιολόγηση των ευάλωτων πλακών [62-64].

3.2.3 Αγγειοσκοπία (Angioscopy)

Με την ενδαγγειακή αγγειοσκοπία απεικονίζεται άμεσα η επιφάνεια του αγγειακού αυλού με την χρήση οπτικών ινών. Με την τεχνική αυτή επιτυγχάνεται ο χαρακτηρισμός των συστατικών της αθηρωματικής πλάκας, η διάκριση των θρόμβων (λευκός ή ερυθρός) και η απεικόνιση των αλλοιώσεων του έσω αγγειακού χιτώνα. Οι αθηρωματικές πλάκες απεικονίζονται ως λευκές ή κίτρινες. Οι έντονα κίτρινες πλάκες διαθέτουν λεπτή ινώδη κάψα με λιπώδη πυρήνα και περιέχουν μεγάλη συγκέντρωση χοληστερόλης (ευάλωτες πλάκες) [65,66].

3.2.4 Θερμογραφία (Thermography)

Με τη θερμογραφία εντοπίζονται φλεγμονώδεις περιοχές, με τη χρήση ενδαγγειακών θερμογραφικών συστημάτων μεγάλης ευαισθησίας και ακρίβειας, δεδομένου ότι η ιστική φλεγμονή συνδυάζεται με τοπική αύξηση της θερμοκρασίας. Ο συνδυασμός IVUS με θερμογραφική εκτίμηση των αθηρωματικών πλακών παρέχει τη δυνατότητα ανίχνευσης εκείνων που χαρακτηρίζονται από έντονη φλεγμονώδη αντίδραση (ευάλωτες πλάκες), αν και η σημαντική «επικάλυψη» των τιμών

θερμοκρασίας ανάμεσα σε ευάλωτες και σταθερές πλάκες περιορίζει την κλινική εφαρμογή της μεθόδου [52,67-70].

3.3 Αξονική Τομογραφία(CT) / Αγγειογραφία (CT angiography – CTA)

Η αξονική τομογραφία (CT) και η αξονική αγγειογραφία (CT angiography - CTA) αποτελούν καταξιωμένες και ευρέως εφαρμοζόμενες, αναίμακτες τεχνικές για την αξιολόγηση της αθηροσκληρυντικής νόσου και την ανίχνευση ευάλωτων αθηρωματικών πλακών (**Εικόνα 4**). Παραταύτα, η ακτινική επιβάρυνση και οι σχετιζόμενες με τα σκιαγραφικά μέσα παρενέργειες (αλλεργικές αντιδράσεις, νεφροτοξικότητα, θυρεοειδική κρίση), αποτελούν μειονεκτήματα των μεθόδων.

Οι τεχνικές της αξονικής τομογραφίας παρέχουν τη δυνατότητα απεικόνισης της μορφολογίας της πλάκας και ταξινόμησής της ανάλογα με την ραδιοπυκνότητά της όπως ποσοτικοποιείται με τις μονάδες Hounsfield (HU) [71]. Οι αθηρωματικές πλάκες διακρίνονται σε «μαλακές» (με πυκνότητα <50 HU) που χαρακτηρίζονται από ευαλωτότητα, «επασβεστωμένες» (πυκνότητα >120 HU) και «ενδιάμεσες» (πυκνότητα 50 έως 119 HU) [72].

Επιπροσθέτως, με τις CT και CTA τεχνικές ελέγχεται η παρουσία και αξιολογείται το μέγεθος του λιπιδικού πυρήνα, υπολογίζεται το πάχος της ινώδους κάψας, απεικονίζεται η παρουσία εξέλκωσης και αποτιτανώσεων στην επιφάνεια της αθηρωματικής πλάκας και ελέγχεται η ύπαρξη νεοαγγείωσης, ενδοπλακικής αιμορραγία και θρόμβου, καθώς και αυξημένης αναδιαμόρφωσης του αγγειακού τοιχώματος (remodeling).

Οι ραγδαίες τεχνολογικές εξελίξεις στο πεδίο της αξονικής τομογραφίας, κυρίως με την ανάπτυξη συστημάτων πολλαπλών τομών (Multidetector CT -MDCT), παρέχει υψηλής ευκρίνειας εικόνες των αθηρωματικών πλακών με τη δυνατότητα ανάλυσης των χαρακτηριστικών τους και ποσοτικοποίησης των δεδομένων, περιορίζοντας παράλληλα σημαντικά τη διάρκεια της μελέτης [73].

3.4 Μαγνητική Τομογραφία (MRI) / Αγγειογραφία (MR angiography – MRA)

Η εφαρμογή της τεχνικής του μαγνητικού συντονισμού στην απεικόνιση των αγγείων (MRI/MRA), παρέχει σημαντικές δυνατότητες για τον εντοπισμό και την αξιολόγηση των αγγειακών στενώσεων, καθώς και για την ανίχνευση των ευάλωτων αθηρωματικών πλακών (**Εικόνα 4**) [71,74].

Η MRI/MRA τεχνική θεωρείται μέθοδος εκλογής για την απεικόνιση της ινώδους κάψας, τον υπολογισμό του πάχους της και την ανάδειξη ρήξης (χαρακτηριστικό της ευάλωτης πλάκας). Παράλληλα, επιτρέπει την ανάδειξη νεοαγγείωσης, αιμορραγίας (έχοντας επιπλέον τη δυνατότητα διάκρισης οξείας από χρόνιας, ανάλογα με την ένταση του μαγνητικού σήματος από την αιμοσφαιρίνη ή την μεθαιμοσφαιρίνη) και θρόμβου [73]. Η απεικόνιση μεγάλου λιπιδικού πυρήνα (υπόπυκνη περιοχή) και εξέλκωσης στην επιφάνεια της πλάκας, αποτελούν χαρακτηριστικά ευρήματα των ευάλωτων αθηρωματικών πλακών. Με τις τεχνικές της μαγνητικής τομογραφίας αξιολογείται η παρουσία επασβεστωμένων περιοχών και αναδεικνύεται η αναδιαμόρφωση (remodeling) του αγγειακού τοιχώματος [49].

Πεδίο αξιολόγησης ερευνητικής δραστηριότητας αποτελεί η δυνατότητα απεικόνισης βιοδεικτών-βιομορίων (ελαστίνη, φιβρίνη, VCAM-1, MMPs, ιντεγκρίνες) με τη μαγνητική τομογραφία και ιδιαίτερα με τη χρήση εξελιγμένων τεχνικών (όπως της μαγνητικής φασματοσκοπίας). Με την μοριακή μαγνητική τομογραφία (Molecular MRI) παρέχονται σημαντικές πληροφορίες για τη σύσταση των πλακών, ανιχνεύοντας βιομόρια χαρακτηριστικά των ευάλωτων αθηρωματικών πλακών [49,73].

Η ενδαγγειακή μαγνητική τομογραφία (IV-MRI), με τη χρήση κατάλληλου καθετήρα, δίνει τη δυνατότητα ενδαγγειακής απεικόνισης του αγγειακού αυλού και των αθηρωματικών πλακών. Η IV-MRI επιτρέπει τη διάκριση ανάμεσα σε λιπώδη, ινώδη και ασβεστοποιημένο ιστό, αξιολογώντας την σύσταση της πλάκας που σχετίζεται άμεσα με την ευαλωτότητά της [75].

3.5 Ραδιοϊσοτοπική Απεικόνιση Ευάλωτης Αθηρωματικής Πλάκας

Η απεικόνιση στην Πυρηνική Ιατρική (σπινθηρογραφική απεικόνιση) αντανακλά τη φυσιολογική – παθοφυσιολογική λειτουργία οργάνων και συστημάτων. Με την έννοια αυτή, η Πυρηνική Ιατρική προσφέρει λειτουργικές πληροφορίες καταγράφοντας τη βιοκινητική οργανικών ή ανόργανων ουσιών (ραδιοφάρμακα) επισημασμένων με άτομα που εκπέμπουν ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία (ραδιονουκλίδια ή ραδιοϊσότοπα). Η τομογραφία εκπομπής μονού φωτονίου (Single Photon Emission Computed Tomography-SPECT) αποτελείται από μία κλασσική γ-camera με έναν έως και τέσσερις ανιχνευτές προσαρμοσμένους σε βραχίονες, ώστε να είναι δυνατή η περιστροφή τους γύρω από τον ασθενή και συνδέεται με ισχυρό Η/Υ (για τη σπινθηρογράφιση και την επεξεργασία των δεδομένων). Με το SPECT

σπινθηρογράφημα λαμβάνονται εικόνες και στους τρεις άξονες (εγκάρσιο, οβελιαίο, επιμήκη), που παρουσιάζονται σε οθόνη ή/και εκτυπώνονται.

Η Ποζιτρονική Τομογραφία (Positron Emission Tomography–PET) αποτελεί τις τελευταίες δεκαετίες, την πλέον αναπτυσσόμενη τεχνική της Πυρηνικής Ιατρικής, με μοναδικές εφαρμογές στο πεδίο της μοριακής- λειτουργικής απεικόνισης (molecular-functional imaging). Η αρχή λειτουργίας της PET-camera βασίζεται στην ταυτόχρονη ανίχνευση των ζευγών φωτονίων ενέργειας 511 keV που προέρχονται από την αλληλεξουδετέρωση των ποζιτρονίων (που εκπέμπονται από τη διάσπαση των ραδιοϊσοτόπων) με ηλεκτρόνια γειτονικών ατόμων. Στα σύγχρονα συστήματα PET χρησιμοποιούνται εκατοντάδες έως χιλιάδες ανιχνευτές, διατεταγμένοι σε κυκλικούς, εξαγωνικούς ή οκταγωνικούς δακτυλίους, με σύνδεση ανάμεσα στους αντιδιαμετρικά τοποθετημένους ανιχνευτές και με τέτοιο τρόπο ώστε να συλλέγονται τα φωτόνια σε 360° γύρω από τον ασθενή. Οι κλινικές εφαρμογές της απεικόνισης PET, κυρίως στην Ογκολογία, αλλά και σε άλλους τομείς (όπως στην Καρδιολογία, τη Νευρολογία, και την Ψυχιατρική) θεωρούνται ανεκτίμητες. Η χρήση της PET βασίζεται στην ιδιότητα διαφόρων (φυσιολογικών ή παθολογικών) ιστών να εμφανίζουν αυξημένη αιμάτωση, αυξημένη γλυκόλυση, αυξημένη πρωτεϊνοσύνθεση ή/και σύνθεση DNA και ιδιαίτερη αντιγονική συμπεριφορά. Οι παραπάνω παθοφυσιολογικές και βιοχημικές μεταβολές απεικονίζονται με αντίστοιχα PET-ραδιοφάρμακα, ενώ σημαντική είναι η δυνατότητα ποσοτικοποίησης των σπινθηρογραφικών δεδομένων που παρέχει η τεχνολογία PET [76,77].

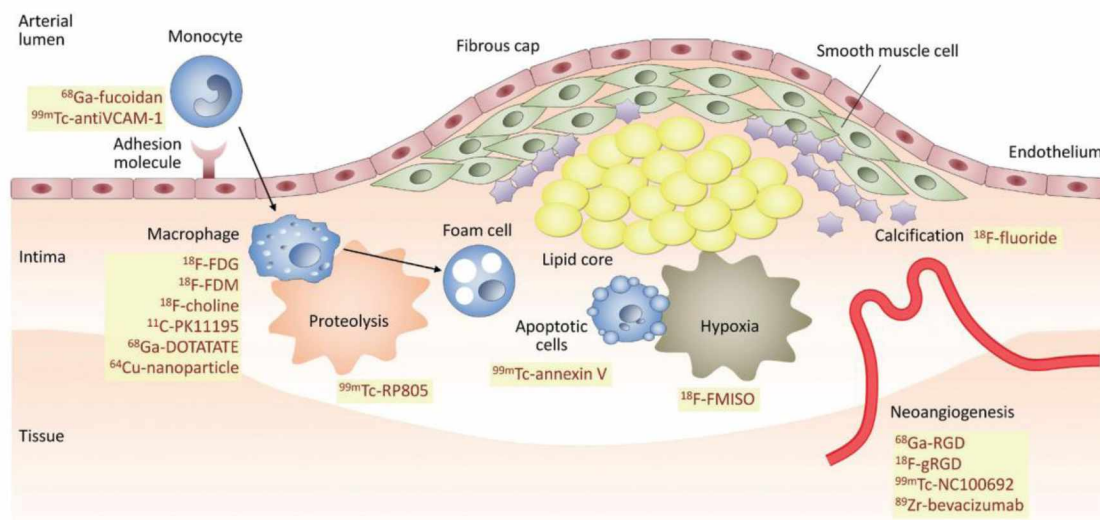
Ιδιαίτερη κλινική σημασία, έχει η συνεκτίμηση των λειτουργικών (SPECT/PET) και ανατομικών (CT/MRI) ευρημάτων με την ανάπτυξη «υβριδικών» συστημάτων (SPECT/CT, PET/CT, PET/MR), που παρέχουν τη δυνατότητα εκτέλεσης στην ίδια συνεδρία (ή και ταυτόχρονα) της σπινθηρογραφικής και ακτινολογικής απεικόνισης, καθώς και επιπροβολής (σύντηξη-fusion) της λειτουργικής και μορφολογικής εικόνας με τη χρήση κατάλληλου λογισμικού.

Πολλά SPECT και PET ραδιοφάρμακα έχουν χρησιμοποιηθεί πειραματικά ή/και κλινικά για την απεικόνιση βιομορίων και παθοφυσιολογικών διεργασιών της εύαλτης πλάκας, επιτρέποντας την πρόωπη διάγνωση και τη διαφοροδιάγνωση σταθερής από εύαλτη αθηρωματική πλάκα (**Εικόνα 7**) (**Πίνακας 1**) [76,77].

Πίνακας 1: Ραδιοφάρμακα απεικόνισης ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας [76-101, 106-123]

Στόχος	PET ραδιοφάρμακα	SPECT ραδιοφάρμακα
Ενεργοποιημένα μακροφάγα	^{18}F -FDG ^{68}Ga -DOTATATE ^{11}C -PK11195 ^{18}F -FCH	$(^{99\text{m}}\text{Tc}/^{111}\text{In})$ - WBC $(^{99\text{m}}\text{Tc}/^{111}\text{In})$ - IgG $(^{99\text{m}}\text{Tc}/^{111}\text{In}/^{123}\text{I})$ - IL $(^{99\text{m}}\text{Tc}/^{111}\text{In}/^{123}\text{I})$ - MCP1/VCAM
Απόπτωση	^{18}F -Annexin V	$(^{99\text{m}}\text{Tc}/^{111}\text{In})$ - Annexin V
Υποξία	^{18}F -FMISO ^{18}F -HX4	
Μικροαποτιτανώσεις	^{18}F -NaF	
Νεοαγγειογένεση	^{18}F -Fluciclatide ^{18}F -RGD-K5	$(^{99\text{m}}\text{Tc}/^{111}\text{In}/^{123}\text{I})$ - RGD (ιντεγκρίνες)
Θρόμβος	^{18}F -GP1	$(^{99\text{m}}\text{Tc}/^{111}\text{In})$ - PLT $(^{99\text{m}}\text{Tc}/^{111}\text{In}/^{123}\text{I})$ - παράγοντες πήξης
MMPs	$(^{18}\text{F}/^{124}\text{I})$ - GGS27023A1f $(^{18}\text{F}/^{124}\text{I})$ - GGS227023A1e	$(^{99\text{m}}\text{Tc}/^{111}\text{In}/^{123}\text{I})$ - MMPs (αναστολείς)
Λιπίδια	^{18}F -LDL ^{124}I -CD68	$(^{99\text{m}}\text{Tc}/^{111}\text{In}/^{123}\text{I})$ - LDL

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography, PET: Positron Emission Tomography, ^{18}F : fluorine-18, F-18-FDG: ^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{68}Ga / ^{64}Cu -DOTATATE: ^{68}Ga / ^{64}Cu -Somatostatin receptor subtype 2(SSTR2), ^{11}C -PK11195: ^{11}C -Translocator protein, ^{18}F -FCH: ^{18}F -fluorocholine, ^{18}F -FMISO: ^{18}F -fluoromisonidazole, ^{18}F -NaF: ^{18}F -sodium fluoride, ^{18}F -RGD-K5: ^{18}F -arginine-glycine-aspartate-K5, ^{18}F -GP1: ^{18}F -IIb/IIIa platelet receptor, ^{18}F -LDL: ^{18}F - Low Density Lipoprotein, $^{99\text{m}}\text{Tc}$: Technetium-99m, ^{111}In : Indium-111, ^{123}I : Iodine-123, WBC: White Blood Cells, IgG: Immunoglobulin G, MCP1/VCAM: Monocyte chemoattractant protein-1/Vascular Cell Adhesion Molecule -1, PLT: Platelets, MMPs: Matrix Metalloproteinases, LDL: Low Density Lipoprotein

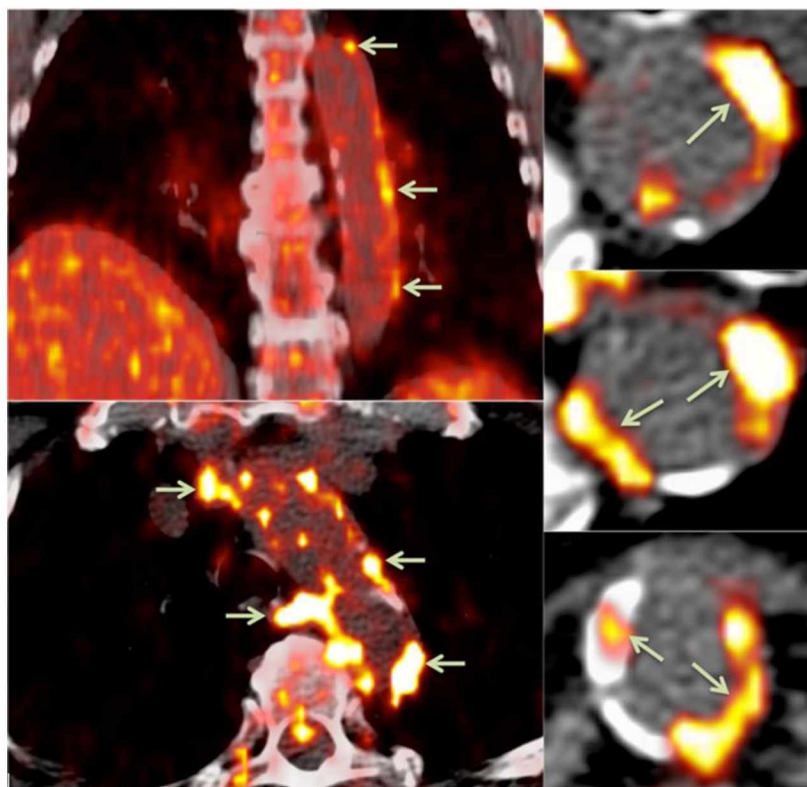


Εικόνα 7: Ραδιοφάρμακα απεικόνισης ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας (Από: Lee SJ, et al. *Nuclear Molecular Imaging for Vulnerable Atherosclerotic Plaques*. *Korean J Radiol*. 2015;16:955-966, βάσει της άδειας CC BY-NC 3.0, <https://www.kjronline.org/DOIx.php?id=10.3348/kjr.2015.16.5.955>)

ι) Η φλεγμονώδης κυτταρική διήθηση αποτελεί κύριο χαρακτηριστικό της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας. Έχουν χρησιμοποιηθεί επισημασμένα (με ^{99m}Tc / ^{111}In) αυτόλογα μονοκύτταρα και μακροφάγα, απεικονίζοντας σπινθηρογραφικά την αυξημένη συγκέντρωσή τους στην ευάλωτη πλάκα [76,77]. Η πολύπλοκη όμως τεχνική διαχωρισμού και επισημάνσης των λευκών αιμοσφαιρίων, σε συνδυασμό με τη χαμηλή ευαισθησία της μεθόδου (απεικονίζεται περίπου το 40% των ευάλωτων πλακών), αλλά και η ανάπτυξη απλούστερων-εναλλακτικών απεικονιστικών τεχνικών, έχει περιορίσει σημαντικά την κλινική τους εφαρμογή [77]. Απλούστερη τεχνικά είναι η χρήση επισημασμένης (με $^{99m}\text{Tc}/^{111}\text{In}$)-IgG ανοσοσφαιρίνης. Η επισημασμένη IgG συγκεντρώνεται σε περιοχές αλλοίωσης του ενδοθηλίου, λόγω αυξημένης διαπερατότητας των vasa vasorum και του ενδοθηλίου, καθώς και μέσω σύνδεσης με Fc υποδοχείς των αφρωδών κυττάρων [76,78]. Η επισημασμένη (με $^{99m}\text{Tc} / ^{123}\text{I}$) ιντερλευκίνη-2 έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε λίγες μελέτες, για την απεικόνιση ευάλωτων καρωτιδικών πλακών με ενθαρρυντικά αποτελέσματα [79]. Οι χημειοτακτικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στον σχηματισμό και την αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας, προσελκύοντας φλεγμονώδη κύτταρα. Διάφοροι επισημασμένοι (με ^{99m}Tc , ^{123}I , ^{125}I , ^{111}In) χημειοτακτικοί παράγοντες και αντισώματα έχουν μελετηθεί (σε πειραματικά κυρίως μοντέλα) για την απεικόνιση των ευάλωτων πλακών, όπως η monocyte chemoattractant protein (MCP-

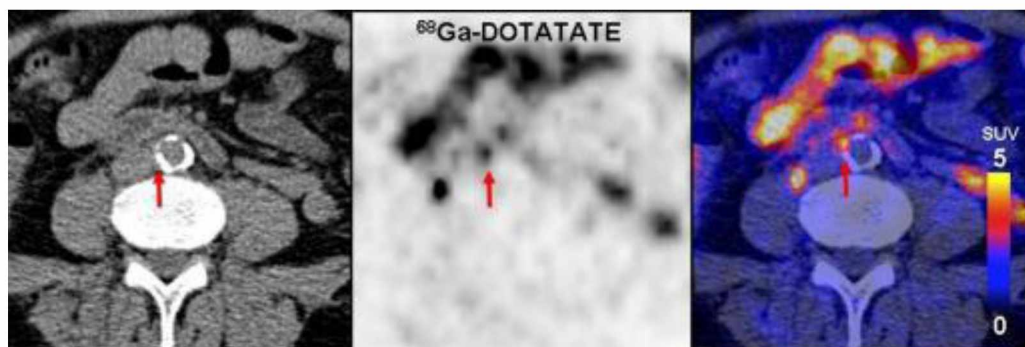
1) και το αντίσωμα ^{131}I amino malonic acid monoclonal antibody (^{131}I AMA-MoAB), που παρουσιάζουν αυξημένη συγκέντρωση σε αθηρωματικές πλάκες πλούσιες σε ενεργοποιημένα μακροφάγα, τα επισημασμένα αντισώματα κατά των παραγόντων συσσώρευσης των φλεγμονωδών κυττάρων (VCAM, ICAM, HLA-DR) και τα επισημασμένα αντισώματα κατά των λείων μυικών κυττάρων (SMC) [81,82].

Η φθοριωμένη (F-18) δεοξυγλυκόζη ^{18}F -FDG αποτελεί το ραδιοφάρμακο που χρησιμοποιείται συχνότερα στο σπινθηρογράφημα με PET camera, για την απεικόνιση της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας [77]. Πρόκειται για επισημασμένο ανάλογο της γλυκόζης που συγκεντρώνεται στα κύτταρα όπως η γλυκόζη, φωσφορυλιώνεται, αλλά δεν μεταβολίζεται περαιτέρω, επιτρέποντας έτσι την απεικόνιση. Η αυξημένη πρόσληψη της ^{18}F -FDG σχετίζεται με την αυξημένη κατανάλωση γλυκόζης από τα ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα και τα μακροφάγα που συγκεντρώνονται στην ευάλωτη πλάκα. Η συγκέντρωση της ^{18}F -FDG στην πλάκα είναι ανάλογη του πληθυσμού των ενεργοποιημένων φλεγμονωδών κυττάρων, ενώ υπάρχουν μελέτες που συσχετίζουν την αρτηριακή συγκέντρωση της ^{18}F -FDG με τη συχνότητα καρδιοαγγειακών και παροδικών ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων [82]. Παράλληλα, η ένταση πρόσληψης της ^{18}F -FDG στις αθηρωματικές πλάκες μειώνεται μετά από αγωγή με στατίνες («σταθεροποίηση» της πλάκας) [83]. Η PET απεικόνιση με ^{18}F -FDG των ευάλωτων πλακών στις στεφανιαίες αρτηρίες είναι ιδιαίτερα δύσκολη, λόγω της συχνά έντονης φυσιολογικής συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου στο μυοκάρδιο (υψηλό background), του μικρού μεγέθους των αγγείων, και της συνεχούς καρδιακής κίνησης. Έχει κατασκευασθεί ειδικός ενδαγγειακός ανιχνευτής ακτινοβολίας (Intravascular Radiation Detector-IVRD) για την μέτρηση της ακτινοβολίας που εκπέμπεται σε διάφορα σημεία του αγγείου (εφαρμόζεται κυρίως σε στεφανιαίες και μηριαίες αρτηρίες), μετά από *in vivo* χορήγηση ^{18}F -FDG. Αυξημένη συγκέντρωση ραδιενέργειας είναι ενδεικτική της παρουσίας ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας (**Εικόνα 8**) [84].



Εικόνα 8: Απεικόνιση PET/CT με 18F-FDG ευάλωτων αθηρωματικών πλακών στην κατιούσα αορτή (Από: Evans NR, et al. *PET Imaging of Atherosclerotic Disease: Advancing Plaque Assessment from Anatomy to Pathophysiology*, *Curr Atheroscler Rep.* 2016;18:30, βάσει της άδειας CC BY 4.0, <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11883-016-0584-3>)

Εκτός της 18F-FDG, έχουν χρησιμοποιηθεί και άλλα ραδιοφάρμακα για την ανίχνευση της αυξημένης φλεγμονώδους δραστηριότητας στις ευάλωτες πλάκες, όπως τα ανάλογα της σωματοστατίνης (68Ga, 64Cu)-DOTATATE/DOTANOC που συγκεντρώνονται σε υποδοχείς (SSTR2) σωματοστατίνης των ενεργοποιημένων μακροφάγων, η (18F, 11C)-choline (FCH, CCH), η 18F-Fluorothymidine (FLT), το 18F-Folate (FOL), το 18F-Fluoro-D-mannose (FDM), η 18F-Fluoromisonidazole (FMISO) για την ανίχνευση της υποξίας που σχετίζεται με τη φλεγμονώδη εξεργασία και η 18F-GE-180/11C-PK11195 (για την ανίχνευση της πρωτεΐνης TSPO) που συγκεντρώνονται στα ενεργοποιημένα μακροφάγα, καθώς και επισημασμένα αντισώματα κατά των παραγόντων συσώρευσης των φλεγμονωδών κυττάρων (18F-VCAM-1, 64Cu-P-selectin-ab) (**Εικόνα 9**) [3,85-93]. Σημαντικό πλεονέκτημα των παραπάνω ραδιοφαρμάκων είναι η χαμηλή πρόσληψή τους από το μυοκάρδιο, στοιχείο που επιτρέπει την ευκρινή απεικόνιση των αθηρωματικών πλακών (περιοχές αυξημένης συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου).



Εικόνα 9: Απεικόνιση (PET/CT) ευάλωτης πλάκας αορτικού τόξου με ^{68}Ga -DOTATATE (Από: Li XI, et al., ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT for the detection of inflammation of large arteries: correlation with ^{18}F -FDG, calcium burden and risk factors, *EJNMMI Res.* 2012;2:52, βάσει της άδειας CC BY 2.0, <https://ejnmires.springeropen.com/articles/10.1186/2191-219X-2-52>).

ii) Οι λιποπρωτεΐνες και ιδίως η LDL συμβάλλουν σημαντικά στο σχηματισμό και την παθογένεια της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας. Οι οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες (κυρίως η ox-LDL) ενεργοποιούν και συντηρούν την φλεγμονώδη αντίδραση στην ευάλωτη πλάκα. Διάφορα επισημασμένα (με $^{99\text{mTc}}$, ^{123}I , ^{111}In) λιπίδια όπως η LDL και η οξειδωμένη LDL (ox-LDL), η απολιποπρωτεΐνη B (apolipoprotein B), τα αντισώματα MDA2 και IK17 (κατά του ox-LDL epitope), και το κλάσμα SP4 της απολιποπρωτεΐνης B, έχουν χρησιμοποιηθεί σε προκλινικές και μικρές κλινικές μελέτες για την SPECT απεικόνιση των ευάλωτων πλακών, καθώς και η ^{18}F -LDL και το ^{124}I -CD68 για την αξιολόγηση της συγκέντρωσης LDL και ox-LDL αντίστοιχα, με PET απεικόνιση [94-96].

iii) Οι σταθερές αθηρωματικές πλάκες χαρακτηρίζονται από χαμηλό ρυθμό απόπτωσης, σε αντίθεση με τις ασταθείς (ευάλωτες) πλάκες στις οποίες παρατηρείται υψηλός ρυθμός απόπτωσης μακροφάγων, ενδοθηλιακών και λείων μυικών κυττάρων. Η επισημασμένη (με $^{99\text{mTc}}$ / ^{111}In) αννεξίνη V (annexin V/A5), έχει χρησιμοποιηθεί για την απεικόνιση (σε πειραματόζωα και σε ασθενείς) της έντονης απόπτωσης ευάλωτων πλακών, κυρίως στις καρωτίδες [76,97]. Διάφορα ραδιοφάρμακα όπως το ^{18}F -ML-10, 2-(5-fluoro-pentyl)-2-methylmalonic οξύ και η ^{18}F -isatin (συνδέονται με την caspase-3), καθώς και το ^{124}I -Hypericin, έχουν δοκιμαστεί για την PET απεικόνιση της έντονης απόπτωσης και του νεκρωτικού πυρήνα της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας [98-100].

iv) Η νεοαγγείωση της αθηρωματικής πλάκας σχετίζεται άμεσα με τη φλεγμονώδη αντίδραση, τη διήθηση από μακροφάγα και αφρώδη κύτταρα και τελικά με την «αστάθεια» και ρήξη της πλάκας. Οι ιντεγκρίνες (integrins) μεσολαβούν μέσω υποδοχέων στην σύνδεση των ενδοθηλιακών κυττάρων μεταξύ τους και με εξωκυττάρια μεγαλομόρια, στη μετανάστευση και πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων και στη διαμόρφωση του αυλού των νεοαγγείων [76,101]. Έχει ιδιαίτερα μελετηθεί η σπινθηρογραφική απεικόνιση του υπότυπου ανβ3, με επισημασμένα (με ^{99m}Tc , ^{123}I , ^{111}In , για SPECT και ^{18}F , ^{68}Ga για PET απεικόνιση) πεπτίδια (galacto/ k5/ NOTA-RGD, RP747/RP748, NC100692) [102-105]. Πρόσφατα, έχει δημοσιευθεί η χρήση του ^{18}F -Fluoro-D-mannose (FDM) για την PET απεικόνιση της συσσώρευσης μακροφάγων στις αθηρωματικές πλάκες με έντονη νεοαγγείωση (ευάλωτες) και της ^{18}F -Fluoronisonidazole (FMISO) για την ανίχνευση των περιοχών της ευάλωτης πλάκας με νεοαγγείωση-υποξία [76,106-110]. Άλλοι παράγοντες της αγγειογένεσης, όπως ο VEGF (Vascular Endothelium Growth Factor) και η αγγειοτενσίνη-I αποτελούν πεδίο έρευνας για τη ραδιοϊσοτοπική απεικόνιση (SPECT / PET) της ευάλωτης πλάκας [109]. Έχει επίσης δημοσιευθεί η δυνατότητα PET απεικόνισης της ενδοπλακικής αιμορραγίας με (^{18}F , ^{11}C)-GE-180/C-11PK11195 [110].

v) Ο σχηματισμός θρόμβου στην περιοχή της ευάλωτης (διαρρηγμένης / διαβρωμένης) αθηρωματικής πλάκας αποτελεί τη συνηθέστερη αιτία πρόκλησης οξέων αγγειακών (στεφανιαίων ή εγκεφαλικών) επεισοδίων. Ερέθισμα αποτελεί η έκθεση στην αιματική κυκλοφορία των υπενδοθηλιακών μεσοκυττάρων συμπλόκων, λόγω της διάβρωσης / ρήξης της πλάκας. Επισημασμένα (με ^{111}In , ^{99m}Tc) αιμοπετάλια, καθώς και μεγάλος αριθμός βιομορίων, έχουν δοκιμαστεί για την απεικόνιση κυρίως του πρόσφατου θρόμβου. Κυριότερα επισημασμένα βιομόρια που έχουν δοκιμαστεί για τη σπινθηρογραφική απεικόνιση θρόμβων είναι επισημασμένοι παράγοντες των αιμοπεταλίων, του ινωδογόνου και της ινικής, ο παράγοντας GP6 (επισημασμένος υποδοχέας κολλαγόνου των αιμοπεταλίων – συνδέεται με το κολλαγόνο της εύθραυστης πλάκας), επισημασμένα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι της ινικής, των D-dimers και της γλυκοπρωτεΐνης (GP) IIb/IIIa [111,112]. Έχει αναφερθεί επίσης η δυνατότητα PET απεικόνισης θρόμβου σε πειραματόζωα, με τη χορήγηση ^{124}I -γλυκοπρωτεΐνης VI (^{124}I -GPVI) [113].

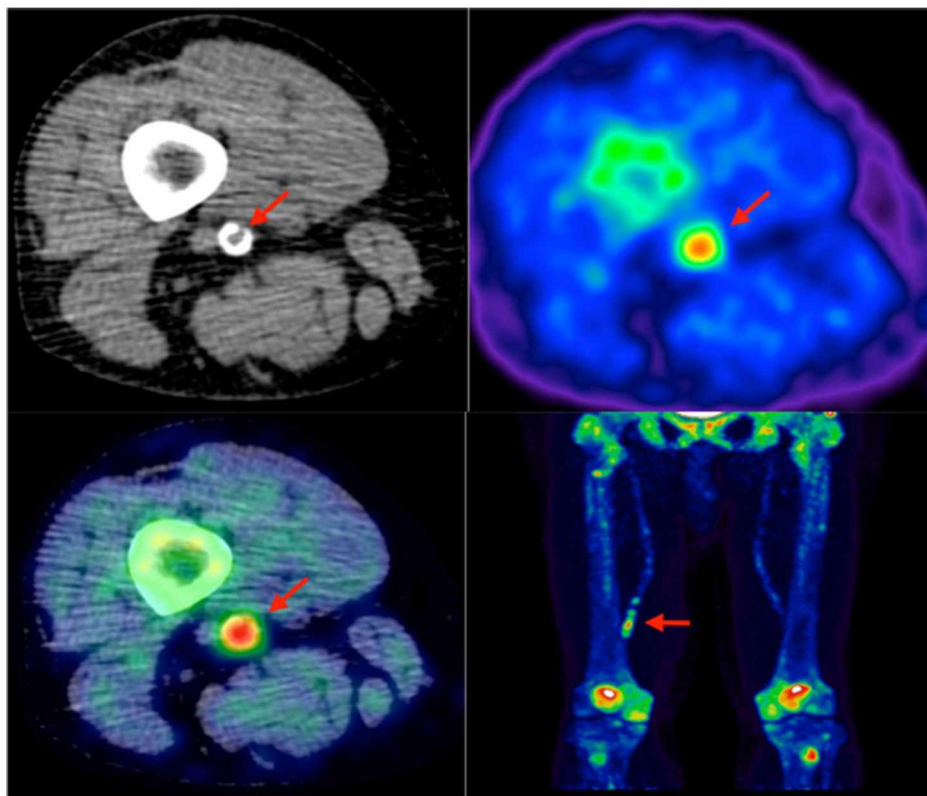
vi) Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs - συμπεριλαμβάνονται πάνω από 25 πρωτεάσες) συμμετέχουν σε σημαντικές φυσιολογικές (ανάπτυξη οργάνων, ιστική

επούλωση, αγγειογένεση) και παθολογικές (φλεγμονή, καρκινογένεση) διεργασίες. Έχει παρατηρηθεί έκφραση / έκκριση των MMPs σε μακροφάγα, λεμφοκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα και στα λεία μυϊκά κύτταρα (SMC) του τοιχώματος των αγγείων. Σημαντικός θεωρείται ο ρόλος των MMPs στην αγγειακή παθολογία (ανάπτυξη ανευρύσματος, αθηροσκλήρυνση, αποσταθεροποίηση-ρήξη αθηρωματικής πλάκας, επαναστένωση μετά από αγγειοπλαστική). Ειδικά στις ευάλωτες αθηρωματικές πλάκες, οι MMPs ευθύνονται για την αποδόμηση της μεσοκυττάριας ουσίας και το σχηματισμό του νεκρωτικού πυρήνα. Διάφοροι επισημασμένοι (με ^{123}I , ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$) «αναστολείς» των MMPs (1-3,7-9,13) έχουν αξιολογηθεί (κυρίως πειραματικά) στην απεικόνιση των ευάλωτων αθηρωματικών πλακών, ενώ ενδιαφέρον παρουσιάζει η εξασθένιση της σπινθηρογραφικής έντασης («απενεργοποίηση» των MMPs) ως ανταπόκριση σε υπολιπιδαιμική δίαιτα [76,95,114-118]. Ελάχιστα βιβλιογραφικά δεδομένα αναφέρουν την επισήμανση αναστολέων GGS27023A1f και GGS227023A1e των μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs) με ^{18}F ή ^{124}I για την PET απεικόνιση των ευάλωτων πλακών σε πειραματόζωα [119,120].

vii) Η ενεργοποίηση των παραγόντων μεταγραφής κυττάρων (ενδοθηλιακών, VSMC) στα πρώιμα στάδια «ενεργοποίησης» των αθηρωματικών αλλοιώσεων οδηγεί σε πολλαπλασιασμό και απόπτωση των ενδοθηλιακών και λείων μυϊκών αγγειακών κυττάρων, που σχετίζεται με τον σχηματισμό ευάλωτων αθηρωματικών πλακών. Στους παράγοντες ενεργοποίησης συμπεριλαμβάνονται κυρίως πρωτο-ογκογονίδια (proto-oncogenes – c-fos, c-myc). Επισημασμένα (με ^{123}I , ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{18}F) συνθετικά ολιγονουκλεοτίδια, που συνδέονται με το DNA ή το mRNA, παρεμβαίνοντας στη διαδικασία μεταγραφής ή μετάφρασης, έχουν μελετηθεί σε πειραματόζωα για την απεικόνιση ευάλωτων πλακών, με ικανοποιητικά αποτελέσματα [121,122].

viii) Οι μικροαποτιτανώσεις (ενεργός επασβέστωση) αποτελούν χαρακτηριστικό των ευάλωτων αθηρωματικών πλακών (συχνά εντοπίζονται στην λεπτή ινώδη κάψα), στο αρχικό στάδιο επούλωσης της φλεγμονώδους εξεργασίας και της έντονης απόπτωσης, πριν εναποτεθούν μεγαλύτερες ποσότητες ασβεστίου που οδηγούν στην σταθεροποίηση της πλάκας. Το ^{18}F -NaF (PET απεικόνιση) συνδέεται κυρίως με τον υδροξυαπατίτη των μικροαποτιτανώσεων, λόγω μεγαλύτερης συγκέντρωσης - μεγαλύτερης επιφάνειας σύνδεσης των κρυστάλλων, σε σύγκριση με τις μακροαποτιτανώσεις (σταθερές πλάκες). Η πολύ χαμηλή πρόσληψη του ^{18}F -NaF

από το μυοκάρδιο, προσφέρει τη δυνατότητα εντοπισμού και αξιολόγησης των ευάλωτων πλακών στις στεφανιαίες αρτηρίες (**Εικόνα 10**) [123-127].



Εικόνα 10: Απεικόνιση ευάλωτης πλάκας σε μηριαία αρτηρία με ^{18}F -NaF. CT (άνω αριστερά), PET (άνω και κάτω δεξιά) και PET/CT (κάτω αριστερά) (Από: Evans NR, et al., *PET Imaging of Atherosclerotic Disease: Advancing Plaque Assessment from Anatomy to Pathophysiology*, *Curr Atheroscler Rep.* 2016;18:30, βάσει της άδειας CC BY 4.0, <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11883-016-0584-3>)

3.6 «Υβριδική» Απεικόνιση (Hybrid Imaging)

Η δυνατότητα λειτουργικής (ραδιοϊσοτοπικής) και ανατομικής απεικόνισης στην ίδια συνεδρία, με την ανάπτυξη «υβριδικών» συστημάτων (SPECT/CT, PET/CT, PET/MR) παρέχει νέες δυνατότητες ανατομορρολογικού εντοπισμού και αξιολόγησης των ευάλωτων αθηρωματικών πλακών. Παράλληλα, με τη χρήση των ακτινολογικών (CT/MRI) δεδομένων και την εφαρμογή κατάλληλου λογισμικού επιτυγχάνεται η διόρθωση της σπινθηρογραφικής (SPECT/PET) εικόνας (attenuation-scatter-resolution-motion correction), γεγονός που βελτιώνει σημαντικά την ποιότητα της σπινθηρογραφικής απεικόνισης και επιτρέπει την ποσοτική ανάλυση των δεδομένων.

Η «υβριδική» (SPECT/CT, PET/CT) τεχνική δίνει τη δυνατότητα ταυτόχρονης μοριακής (σπινθηρογραφικής) και ανατομικής απεικόνισης των

χαρακτηριστικών της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας (επιπροβολή /σύντηξη – “fusion” της σπινθηρογραφικής και ακτινολογικής εικόνας) [128]. Πρακτικά είναι εφικτή η συνδυασμένη λειτουργική-μοριακή αξιολόγηση της φλεγμονώδους εξεργασίας (συνάθροιση φλεγμονωδών κυττάρων, συγκέντρωση 18F-FDG, συγκέντρωση λιποπρωτεϊνών), της απόπτωσης, της νεοαγγείωσης (συγκέντρωση ιντεγκρινών), της θρόμβωσης, των μικροαποτιτανώσεων και της συγκέντρωση MMPs στην αθηρωματική πλάκα, με τη συνεκτίμηση μορφολογικών χαρακτηριστικών όπως η παρουσία και το μέγεθος του λιπιδικού πυρήνα, το πάχος της ινώδους κάψας, η παρουσία εξέλκωσης και αποτιτανώσεων στην επιφάνεια της πλάκας, καθώς και η ύπαρξη ενδοπλακικής αιμορραγίας και θρόμβου [110]. Παράλληλα, με την «υβριδική» απεικόνιση είναι εφικτή η ταυτόχρονη εκτίμηση του βαθμού αγγειακής στένωσης που προκαλεί η αθηρωματική πλάκα, της αιμοδυναμικής της βαρύτητας (FFR) και της επίπτωσης που προκαλεί στην αιμάτωση (perfusion), δυνατότητες που εφαρμόζονται ήδη στην αξιολόγηση κυρίως των στεφανιαίων ασθενών [129,130].

Η ανάπτυξη συστημάτων PET-MR αποτελεί την πλέον πρόσφατη τεχνολογική εξέλιξη στην «υβριδική» απεικόνιση. Πρόσθετο πλεονέκτημα θεωρείται η περιορισμένη ακτινική επιβάρυνση και η απολύτως ταυτόχρονη (στον ίδιο χρόνο και στην ίδια θέση του εξεταζόμενου) λήψη της PET και της MR απεικόνισης. Με το PET-MR αξιοποιείται η δυνατότητα της λειτουργικής (PET) απεικόνισης των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας και της MRI να απεικονίζει με εξαιρετική ευκρίνεια την ινώδη κάψα, τον λιπιδικό/νεκρωτικό πυρήνα, τη νεοαγγείωση, τις αποτιτανώσεις, την αιμορραγία, την εξέλκωση και τη ρήξη της πλάκας, λόγω της μοναδικής της ιδιότητας να διακρίνει φυσιολογικούς από παθολογικούς μαλακούς ιστούς [131]. Η «υβριδική» PET-MR τεχνική χαρακτηρίζεται ως “one-stop shop” στην αξιολόγηση των αθηρωματικών πλακών.

Η κλινική εφαρμογή των σημαντικών πλεονεκτημάτων που παρέχει η «υβριδική» απεικόνιση στην πρόγνωση και διαστρωμάτωση κινδύνου των αγγειακών ασθενών, αποτελεί πεδίο έντονης ερευνητικής δραστηριότητας [132].

3.7 Κλινική Συμβολή στην Αξιολόγηση της Ευάλωτης Αθηρωματικής Πλάκας

Οι αναίμακτες υπερηχογραφικές τεχνικές αποτελούν πρώτης γραμμής εξετάσεις για την ανίχνευση και αξιολόγηση των ευάλωτων αθηρωματικών πλακών. Με τη χρήση της 2D υπερηχογραφίας, ανιχνεύεται η ύπαρξη εξέλκωσης με ευαισθησία και ειδικότητα 33-94% και 33-92% αντίστοιχα, ενώ με την τρισδιάστατη

απεικόνιση βελτιώνεται η διαγνωστική αξία της μεθόδου στην απεικόνιση της εξελκωμένης πλάκας. Συγκεκριμένα, η συχνότητα απεικόνισης εξελκωμένων αθηρωματικών πλακών στις καρωτίδες με την 2D και την 3D τεχνική ήταν 6.5-9.7% και 14.5-16.1% αντίστοιχα, αναδεικνύοντας την ανώτερη διαγνωστική αξία της 3D τεχνικής [71,133]. Επιπροσθέτως, με τη συμβατική (2D) υπερηχογραφία η παρουσία ενδοπλακικής αιμορραγίας ή/και θρόμβου ανιχνεύεται με ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα (80-90% και 80-91%, αντίστοιχα). Η ανάπτυξη αλγόριθμων κανονικοποίησης (normalization) των υπερηχογραφικών δεδομένων, συμβάλλει στην αντικειμενικότερη εκτίμηση των υπερηχογραφικών ευρημάτων. Η εκτίμηση του πάχους της ινώδους κάψας και του λιπιδικού πυρήνα με την GSM κλίμακα επιτυγχάνεται με ευαισθησία και ειδικότητα της τάξης του 73% και 67% και 84% και 75%, αντίστοιχα, αν και πρέπει να επισημανθεί ο σχετικά μικρός αριθμός ασθενών που μελετήθηκαν [71,134]. Αναφορικά με την απεικόνιση των επασβεστωμένων πλακών, βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην υπερηχογραφική απεικόνιση και την ιστολογική εξέταση ($r=0.85/0.08$, $p=0.001/0.002$) [71,135,136].

Η συνεκτίμηση της αθηρωματικής πλάκας κατά τον υπολογισμό του IMT αυξάνει την κλινική αξία των υπερηχογραφικών δεδομένων, όπως προκύπτει από μελέτη μεγάλου αριθμού ασθενών. Η αύξηση κατά 0.1mm του IMT στις καρωτίδες σχετίζεται με 10-15% αύξηση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου και 13-18% αύξηση του κινδύνου εμφάνισης AEE, ενώ αντίστοιχη αύξηση κατά 0.2 mm σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 33% και 28%, αντίστοιχα [137].

Με τη χορήγηση ηχοανακλαστικών υλικών επιτυγχάνεται ακριβέστερη αξιολόγηση της υφής και της αγγείωσης της πλάκας. Σημαντικό ποσοστό (>90%) των υπόηχων (ευάλωτων) πλακών εμφανίζουν έντονη απεικόνιση στο CEUS [138]. Η τεχνική αυτή έχει εφαρμοστεί για την ανίχνευση εξελκώσεων σε καρωτιδικές πλάκες συμπτωματικών ασθενών, με ευαισθησία, ειδικότητα, ακρίβεια, θετική και αρνητική προγνωστική αξία 88%, 59%, 72%, 63%, 87% αντίστοιχα (μέθοδος αναφοράς η αξονική αγγειογραφία) [138]. Οι Iezzi και συν. βρήκαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην συγκέντρωση μικροφυσαλίδων κατά την προεγχειρητική εκτίμηση ασθενών που υπεβλήθησαν σε καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή και στην παρουσία νεοαγγείωσης κατά τον ανοσοϊστοχημικό έλεγχο των πλακών μετά την επέμβαση, με υψηλή διαγνωστική αξία του CEUS (ευαισθησία 94%, ειδικότητα 68%, θετική προγνωστική αξία 87% και αρνητική προγνωστική αξία 85% και ακρίβεια

86%), ενώ στους ασυμπτωματικούς ασθενείς η αρνητική προγνωστική αξία έφτανε στο 91% [139]. Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με έναν τουλάχιστον καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου, η CEUS ανίχνευσε αθηρωματικές πλάκες σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών συγκριτικά με την συμβατική τεχνική (88% vs 77%, $p<0.01$), ενώ οι πρόσθετες πλάκες που ανιχνεύθηκαν με την CEUS τεχνική ήταν κυρίως υποηχοϊκές [140].

Με την διακράνιο Doppler υπερηχογραφία είναι δυνατή η απεικόνιση μικροεμβόλων του ενδοκρανιακού αγγειακού δικτύου, που σχετίζεται με την παρουσία ευάλωτων πλακών στις καρωτίδες. Ποσοστό 43% των ασθενών με συμπτωματική στένωση των καρωτίδων εμφάνισαν ενδοκρανιακά μικροέμβολα, έναντι ποσοστού 10% των ασθενών με ασυμπτωματική καρωτιδική νόσο, ενώ η ανίχνευση ενός μικροεμβόλου αυξάνει 7.5 φορές τον κίνδυνο μελλοντικών ισχαιμικών επεισοδίων σε συμπτωματικούς ασθενείς και 13.4 φορές το κίνδυνο εμβολικού επεισοδίου σε ασυμπτωματικούς ασθενείς [37,38,141]. Ο συνδυασμός μικροεμβολικών ευρημάτων στην διακράνιο Doppler υπερηχογραφία και ανηχοϊκής περιοχής της αθηρωματικής πλάκας (στην 2D-U/S απεικόνιση) σχετίζεται με 10πλάσιο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασυμπτωματικούς ασθενείς [37].

Η απεικόνιση ευάλωτων αθηρωματικών πλακών στην κατιούσα (και ιδιαίτερα στην θωρακική) αορτή, με τη χρήση διοισοφάγειου υπερηχογραφίας (2D,3D), σχετίζεται με την παρουσία στεφανιαίας νόσου και αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου [39]. Η θετική προγνωστική αξία του διοισοφάγειου υπερηχογραφήματος για την εκτίμηση στεφανιαίας νόσου, κυμαίνεται μεταξύ 64-95%, ενώ η αρνητική προγνωστική αξία της μεθόδου φτάνει στο 99% (στοιχείο που υποδεικνύει πολύ χαμηλή πιθανότητα στεφανιαίας νόσου επί απουσίας πλακών στην θωρακική αορτή) [142].

Ο συνδυασμός της συμβατικής υπερηχογραφίας με τις τεχνικές ελαστογραφίας, αυξάνει την ικανότητα διάκρισης ευάλωτων από σταθερές αθηρωματικές πλάκες. Οι Liu και συν. εξετάζοντας ασθενείς πριν υποβληθούν σε καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή, βρήκαν αξιόλογη βελτίωση της διαγνωστικής αξίας της συμβατικής υπερηχογραφίας (ευαισθησία 25%, ειδικότητα 100%, ακρίβεια 84.2%) με την εφαρμογή τεχνικής ελαστογραφίας (ευαισθησία 50%, ειδικότητα 100%, ακρίβεια 89.4%), ενώ ο συνδυασμός των δύο τεχνικών (B-mode U/S και real-time

ελαστογραφία) παρείχε ακόμη καλύτερη ευαισθησία (62.5%) και διαγνωστική ακρίβεια (94.7%) [45].

Με το ενδαγγειακό υπερηχογράφημα (IVUS) αξιολογείται με άμεση απεικόνιση η ηχογένεια και η επασβέστωση των αθηρωματικών πλακών με ευαισθησία και ειδικότητα που προσεγγίζουν το 90% [143]. Σημαντική θεωρείται η χρησιμότητα της IVUS τεχνικής στην αξιολόγηση του “remodeling”, της νεοαγγείωσης και της επασβέστωσης, που αποτελούν χαρακτηριστικά ευρήματα της ευάλωτης πλάκας. Η εναπόθεση λιπιδίων στην πλάκα (υποηχοϊκή περιοχή) ανιχνεύεται με ικανοποιητική ευαισθησία (78-95%), αλλά χαμηλή ειδικότητα (30%) [143]. Αντίθετα, η ειδικότητα της μεθόδου στην απεικόνιση του νεκρωτικού πυρήνα αναφέρεται ιδιαίτερα υψηλή (97%) και η ευαισθησία σχετικά χαμηλή (46%), ενώ υψηλή είναι η προβλεπτική αξία της παρουσίας νεκρωτικού πυρήνα στην πρόγνωση κλινικών επεισοδίων (93%) [144]. Η ευαισθησία της συμβατικής IVUS στη διάκριση των επασβεστωμένων, ινωδών και ινοδωλιπωδών πλακών φθάνει στο 100%, 93% και 67% αντίστοιχα, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά της IB-IVUS αναφέρονται 100%, 94% και 84%, αντίστοιχα [145].

Ο συνδυασμός της IVUS τεχνικής με την ελαστογραφία-παλπογραφία εμφανίζει αξιόλογη ευαισθησία και ειδικότητα (88% και 89%, αντίστοιχα) στην ανίχνευση ευάλωτων αθηρωματικών πλακών, ενώ η παρουσία πλακών κίτρινου χρώματος κατά την αγγειοσκόπηση συσχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα ρήξης [146]. Η VH-IVUS τεχνική έχει υψηλή διαγνωστική αξία για την απεικόνιση και αξιολόγηση του ινώδους και ινολιπώδους ιστού, του νεκρωτικού πυρήνα και της επασβέστωσης (ακρίβεια 79.7-92.9%, 81.2-93.4%, 85.5-84.4% και 92.8-99.3%, αντίστοιχα) [147-149].

Η OCT ανιχνεύει με ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα τις ευάλωτες πλάκες, λόγω της υψηλής διακριτικής ικανότητας της μεθόδου. Συγκεκριμένα η ευαισθησία και ειδικότητα της OCT κυμαίνεται στις ινώδεις πλάκες στο 71-79% και 97-98% αντίστοιχα, στις ινώδεις με μικροαποτιτανώσεις πλάκες στο 95-97% και 96-97% αντίστοιχα και στις πλάκες με μεγάλο λιπιδικό πυρήνα στο 90-94% και 90-92% αντίστοιχα [52].

Με την εφαρμογή της τεχνικής της φασματοσκοπίας υπολογίζεται με ακρίβεια το μέγεθος του λιπιδικού πυρήνα, παρέχοντας τη δυνατότητα διαστρωμάτωσης των πλακών με υψηλή ειδικότητα (94%). Συγκριτικά με την ιστολογική εξέταση, η φασματοσκοπία έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα στην ανάδειξη του λιπιδικού

πυρήνα, της ινώδους κάψας και της φλεγμονώδους κυτταρικής διήθησης (77-90% και 89-93%, αντίστοιχα) [150]. Πρόσφατα δημοσιεύθηκε σε μεγάλη πολυκεντρική μελέτη η σημαντική αξία του μεγέθους του λιπιδικού πυρήνα αθηρωματικών πλακών στις στεφανιαίες αρτηρίες με την χρήση IVUS-ενδαγγειακής φασματοσκοπίας για την πρόβλεψη στεφανιαίων επεισοδίων [151].

Η άμεση απεικόνιση του αγγειακού αυλού με τη χρήση οπτικών ινών (ενδαγγειακή αγγειοσκοπία), επιτρέπει την ανάδειξη των ευάλωτων (ινοαθηρωματικών) πλακών με ευαισθησία και ειδικότητα της τάξης του 98% και 96%, αντίστοιχα [152]. Η ενδαγγειακή θερμογραφία συμβάλλει στην πρόβλεψη καρδιαγγειακών επεισοδίων εκτιμώντας την αύξηση της θερμοκρασίας στην περιοχή των ευάλωτων πλακών (ως «κατώφλι» θεωρείται η αύξηση της θερμοκρασίας κατά 0.5 °C, odds ratio 2.14, p=0.043) [153,154].

Η CT και η CTA έχουν ευρεία κλινική εφαρμογή στην απεικόνιση και αξιολόγηση των αθηρωματικών πλακών. Έχει αναφερθεί καλή συσχέτιση ανάμεσα στα ευρήματα της CTA και στα ιστολογικά χαρακτηριστικά της πλάκας (συμφωνία 72.6%). Με την CT πολλαπλών τομών η παρουσία εξέλκωσης ανιχνεύεται με ευαισθησία 60-94% και ειδικότητα 70-99% (μέθοδος αναφοράς η ιστολογική ανάλυση της πλάκας) και η παρουσία ενδοπλακικής αιμορραγίας με εξαιρετική ευαισθησία (προσεγγίζει το 100%) και ικανοποιητική ειδικότητα (64-70%), ενώ η ύπαρξη ινώδους κάψας σε καρωτιδικές αθηρωματικές πλάκες σχετίζεται με την εμφάνιση συμπτωματολογίας (k=0.781, p=0.0032)[71,155]. Οι Wintermark και συν. βρήκαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση της απεικόνισης του λιπιδικού πυρήνα με CTA και των ιστολογικών χαρακτηριστικών της ευάλωτης πλάκας (k=0.796, p<0.001) [156]. Αντίστοιχα, οι Mirales και συν. αναφέρουν πολύ καλή συσχέτιση στις τιμές ασβεστίου καρωτιδικών πλακών όπως μετρήθηκαν προεγχειρητικά με την εφαρμογή της CTA και κατά την ιστολογική τους εξέταση (r=0.993, p<0.005) [71,157].

Με τις τεχνικές του μαγνητικού συντονισμού (MRI/MRA), παρέχονται σημαντικές δυνατότητες για τον εντοπισμό και την αξιολόγηση των ευάλωτων αθηρωματικών πλακών. Η ενδοπλακική αιμορραγία και η εξέλκωση ανιχνεύονται με υψηλή ευαισθησία (82-97% και 73-80%, αντίστοιχα) και ειδικότητα (74-100% και 62-70%, αντίστοιχα) [71,158-160]. Η ανάδειξη του λιπιδικού πυρήνα και των αποτιτανώσεων της αθηρωματικής πλάκας επιτυγχάνεται με ευαισθησία που κυμαίνεται μεταξύ 82-100% και 76-84%, αντίστοιχα και ειδικότητα 40-100% και 86-

94%, αντίστοιχα [71]. Με την χρήση ενδαγγειακής MRI η ευαισθησία και η ειδικότητα στην αξιολόγηση της σύστασης των αθηρωματικών πλακών φθάνουν το 95% και 100% [161].

Η ραδιοϊσοτοπική (SPECT, PET) απεικόνιση, ειδικά με τη χρήση των «υβριδικών» τεχνικών (SPECT/CT, PET/CT, PET/MR), προσφέρει νέα δεδομένα για την κυτταροβρίθεια, τη μοριακή σύσταση και το μεταβολισμό των αθηρωματικών πλακών, αν και συγκριτικά με τις μη-σπινθηρογραφικές τεχνικές (και ιδιαίτερα τις υπερηχογραφικές) η κλινική εφαρμογή τους είναι σχετικά περιορισμένη. Οι περισσότερες κλινικές μελέτες αναφέρονται στην PET/CT απεικόνιση των ευάλωτων πλακών με χορήγηση 18F-FDG. Η αυξημένη συγκέντρωση 18F-FDG στις πλάκες (μεταβολικός δείκτης ευαλωτότητας) αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα. Σε μία πρόδρομη μελέτη, η συγκέντρωση της 18F-FDG σε συμπτωματικές καρωτιδικές πλάκες ήταν 27% μεγαλύτερη από τις αντίπλευρες ασυμπτωματικές [162]. Η αυξημένη πρόσληψη 18F-FDG στην αορτή και στις καρωτίδες, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού και AEE αντίστοιχα [163]. Οι Rominger και συν. δημοσίευσαν τα αποτελέσματα συσχέτισης της πρόσληψης 18F-FDG στα μεγάλα αγγεία και του κινδύνου εμφάνισης αγγειακών επεισοδίων, σε μία μεγάλη σειρά χιλίων ασθενών που υποβλήθηκαν σε PET/CT σπινθηρογράφημα με 18F-FDG. Η συγκέντρωση της FDG στα μεγάλα αγγεία αποτελούσε τον ισχυρότερο (συγκριτικά με τους γνωστούς παράγοντες «κινδύνου» και τον δείκτη “calcified plaque sum”) προγνωστικό παράγοντα ($p < 0.001$) για την εκδήλωση καρδιαγγειακών και AEE [164]. Ανάλογα αποτελέσματα έχουν δημοσιευθεί και από άλλες ερευνητικές ομάδες [82,165,166]. Επιπροσθέτως, η εκδήλωση νέου ομόπλευρου AEE σε ασθενείς που υπέστησαν πρόσφατο AEE σχετιζόταν με αυξημένη πρόσληψη FDG (όπως αξιολογείται με τον δείκτη SUV) στην αντίστοιχη καρωτιδική πλάκα ($p < 0.0001$), ενώ η συγκέντρωση της FDG αποτελούσε τον μοναδικό ανεξάρτητο προβλεπτικό παράγοντα εκδήλωσης νέου εγκεφαλικού επεισοδίου [165]. Η θεραπευτική αγωγή με στατίνες μειώνει την συγκέντρωση FDG στις πλάκες, εύρημα που σχετίζεται με ελάττωση της φλεγμονώδους διεργασίας-σταθεροποίηση των ευάλωτων πλακών και ευνοϊκή πρόγνωση των ασθενών [83]. Η σπινθηρογραφική απεικόνιση (PET/CT) με 18F-FDG μπορεί να συμβάλλει στην αξιολόγηση του συνολικού φλεγμονώδους-αθηρωματικού «φορτίου», αλλά και στην εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος νέων φαρμάκων σταθεροποίησης των αθηρωματικών πλακών [167-170].

Το 18F-NaF έχει το πλεονέκτημα χαμηλής φυσιολογικής πρόσληψης από το μυοκάρδιο, προσφέροντας τη δυνατότητα απεικόνισης ευάλωτων αθηρωματικών πλακών (μικροαποτιτανώσεων) στις στεφανιαίες αρτηρίες. Η συγκέντρωση 18F-NaF σχετίζεται με τους παράγοντες «κινδύνου», το Framingham Risk Score και τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων και είναι σημαντικά μεγαλύτερη στις «ένοχες» (culprit) αθηρωματικές πλάκες [171-177]. Οι πλάκες που εμφανίζουν έντονη συγκέντρωση 18F-NaF παρουσιάζουν διάφορα χαρακτηριστικά ευαλωτότητας (μικροαποτιτανώσεις, νεκρωτικό λιπιδικό πυρήνα, αυξημένο remodeling) [123]. Πρόσφατες μελέτες σύγκρισης της PET/CT απεικόνισης με 18F-NaF και με 18F-FDG, αναφέρουν σημαντικότερη συσχέτιση της συγκέντρωσης 18F-NaF με τα ευρήματα άλλων τεχνικών αξιολόγησης των ευάλωτων πλακών, καθώς και με αγγειακά κλινικά συμβάντα [178].

Περιορισμένη είναι η βιβλιογραφία σχετικά με τη χρήση των ραδιοεπισημασμένων ανάλογων σωματοστατίνης (68Ga, 64Cu)-DOTATATE /DOTANOC σε ασθενείς. Οι Pederson και συν. ανέφεραν αυξημένη συγκέντρωση του 64Cu-DOTATATE (PET/MRI) στις σύστοιχες με το ισχαιμικό επεισόδιο αθηρωματικές καρωτιδικές πλάκες ασθενών που μελετήθηκαν προ-ενδαρτηρεκτομής [179]. Αντιστοίχως οι Rominger και συν. βρήκαν αυξημένη πρόσληψη του 68Ga-DOTATATE (PET/CT) στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας ογκολογικών ασθενών με ιστορικό καρδιαγγειακών επεισοδίων, συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ιστορικό ενδεικτικό στεφανιαίας νόσου [180]. Υπάρχουν λίγα δεδομένα σύγκρισης (68Ga, 64Cu)-DOTATATE /DOTANOC και 18F-FDG. Οι Li και συν. βρήκαν σημαντικά καλύτερη συσχέτιση της συγκέντρωσης 68Ga-DOTATATE στις μεγάλες αρτηρίες με τους γνωστούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου συγκριτικά με την 18F-FDG. [181].

Λίγα βιβλιογραφικά δεδομένα αναφέρουν την κλινική χρήση της ραδιοεπισημασμένης (99mTc /111In) αννεξίνης V. Σε μία πρόσφατη δημοσίευση οι Massalha και συν. βρήκαν σημαντικά μεγαλύτερη συγκέντρωση της 99mTc-αννεξίνης-V-128 στις καρωτιδες πλάκες ασθενών με αθηρωματική νόσο συγκριτικά με τους “controls”, στην σπινθηρογραφική απεικόνιση μία ($p=0.012/p=0.004$) και δύο ώρες ($p=0.001/p=0.0002$ μετά τη χορήγηση [182].

Από τα νεότερα ραδιοφάρμακα, η 18F-FMISO εμφανίζει αυξημένη πρόσληψη στις καρωτιδικές πλάκες ασθενών σύστοιχα με τη συμπτωματολογία τους

(συγκριτικά με τις ετερόπλευρες πλάκες), ενώ αντίστοιχα αυξημένη ήταν και η συγκέντρωση της 18F-FDG [183-184].

Κεφάλαιο 4: Συζήτηση-Συμπεράσματα/Discussion-Conclusions

Συμπερασματικά, οι «κλασσικές» (μη-επεμβατικές) υπερηχογραφικές τεχνικές θεωρούνται εξετάσεις «πρώτης γραμμής» για την ανίχνευση, αξιολόγηση και χαρακτηρισμό των αθηρωματικών πλακών, δεδομένου ότι είναι εύχρηστες, ασφαλείς (μη-ιοντίζουσες), εύκολα διαθέσιμες και χαμηλού κόστους. Η υπερηχογραφική απεικόνιση σε συνδυασμό με τη χορήγηση ηχοανακλαστικού μέσου, θεωρείται εύχρηστη, ασφαλής και οικονομική μέθοδος για την απεικόνιση των περιφερειακών (κυρίως των καρωτιδικών) αθηρωματικών πλακών και ιδιαίτερα για την αξιολόγηση της νεοαγγείωσης σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Στα μειονεκτήματα των υπερηχογραφικών τεχνικών περιλαμβάνονται η εξάρτηση της μεθόδου από τον χρήστη (υψηλή διακύμανση των αποτελεσμάτων μεταξύ διαφορετικών χρηστών – η υποκειμενικότητα των αποτελεσμάτων περιορίζεται με την εφαρμογή υπολογιστικών συστημάτων «κανονικοποίησης» των υπερηχογραφικών δεδομένων). Παράλληλα, η μέτρια χωρική διακριτική ικανότητα και ιστική διεισδυτικότητα και η όχι σπάνια παρουσία artifacts, θεωρούνται πρόσθετα μειονεκτήματα των υπερηχογραφικών τεχνικών, ενώ και η ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου δεν κρίνονται βέλτιστες **(Πίνακας 2)** [46,78,186-188]. Το ενδαγγειακό υπερηχογράφημα (IVUS) παρέχει άμεσα σημαντικές πληροφορίες για τα ανατομικά χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας, χωρίς τη χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας. Η δυνατότητα ακριβούς ανίχνευσης και διάκρισης των συστατικών της αθηρωματικής πλάκας (VH-IVUS), καθώς και η ευκρινής απεικόνιση της λεπτής ινώδους κάψας (κυρίως με την εφαρμογή των τεχνικών της IVUS-ελαστογραφίας και παλπογραφίας), αποτελούν πρόσθετα πλεονεκτήματα της μεθόδου. Αντίθετα, ο επεμβατικός χαρακτήρας της μεθόδου, η υποβέλτιστη χωρική και χρονική διακριτική ικανότητα, η μέτρια δυνατότητα ακριβούς ανίχνευσης και διάκρισης των συστατικών της αθηρωματικής πλάκας (gray-scale IVUS) και η επίπτωση της καρδιακής κίνησης στην ενδαγγειακή απεικόνιση των στεφανιαίων αγγείων, θεωρούνται μειονεκτήματα της IVUS τεχνικής **(Πίνακας 2)** [46,78,186-188].

Πίνακας 2: Σύγκριση τεχνικών απεικόνισης ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας [46,78,186-188]

Τεχνική	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
U/S (2D, 3D, CEUS)	<ul style="list-style-type: none"> • Οικονομική, εύχρηστη, εύκολα διαθέσιμη, ταχεία (real time), ασφαλής (μη-επεμβατική) τεχνική • Αξιολόγηση νεοαγγείωσης (CEUS) • Υψηλή χρονική διακριτική ικανότητα • Μη ιοντίζουσα τεχνική 	<ul style="list-style-type: none"> • Εξαρτάται από τον χρήστη - υψηλή "interobserver variability" • Artifacts σχετιζόμενα με τον αέρα και το ασβέστιο • Μέτρια χωρική διακριτική ικανότητα και ιστική διεισδυτικότητα • Σχετικά περιορισμένη ευαισθησία και ειδικότητα
IVUS	<ul style="list-style-type: none"> • Σημαντικές πληροφορίες για τα ανατομικά χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας • Άμεση (real time) απεικόνιση • Ανίχνευση - διάκριση των συστατικών της αθηρωματικής πλάκας (VH-IVUS) • Απεικόνιση της λεπτής ινώδους κάψας (IVUS-ελαστογραφία / παλπογραφία) • Μη ιοντίζουσα τεχνική 	<ul style="list-style-type: none"> • Επεμβατική τεχνική • Μέτρια χρονική και χωρική διακριτική ικανότητα • Μέτρια δυνατότητα ανίχνευσης των συστατικών της αθηρωματικής πλάκας (gray-scale IVUS) • Επηρεασμός από την καρδιακή κίνηση (στεφανιαία αγγεία)
OCT	<ul style="list-style-type: none"> • Βέλτιστη χωρική διακριτική ικανότητα (<65μm) • Ακριβής ανίχνευση της σύστασης της αθηρωματικής 	<ul style="list-style-type: none"> • Επεμβατική τεχνική • Μέτρια ιστική διεισδυτικότητα

	<p>πλάκας - απεικόνιση ρήξης</p> <ul style="list-style-type: none"> Μη ιοντίζουσα τεχνική 	
NIRS	<ul style="list-style-type: none"> Απεικόνιση της σύστασης της αθηρωματικής πλάκας Μη ιοντίζουσα τεχνική 	<ul style="list-style-type: none"> Επεμβατική τεχνική Μέτρια ιστική διεισδυτικότητα Επηρεασμός από την καρδιακή κίνηση (στεφανιαία αγγεία)
Αγγειοσκοπία	<ul style="list-style-type: none"> Ακριβής απεικόνιση της επιφάνειας της ευάλωτης πλάκας (ανίχνευση ελκών, διάβρωσης) Μη ιοντίζουσα τεχνική 	<ul style="list-style-type: none"> Επεμβατική τεχνική Μέτρια ιστική διεισδυτικότητα Μέτρια χωρική διακριτική ικανότητα
Θερμογραφία	<ul style="list-style-type: none"> Ανίχνευση φλεγμονώδους διεργασίας / νεοαγγειογένεσης της ευάλωτης πλάκας Μη ιοντίζουσα τεχνική 	<ul style="list-style-type: none"> Επεμβατική τεχνική Μέτρια ιστική διεισδυτικότητα Μέτρια χωρική διακριτική ικανότητα
CT/MDCT	<ul style="list-style-type: none"> Μη επεμβατική τεχνική Ευρέως διαθέσιμη Απεικόνιση του αγγειακού αυλού (στένωση) Ανάδειξη της μορφολογίας και της σύστασης της αθηρωματικής πλάκας Υψηλή χρονική και χωρική διακριτική ικανότητα 	<ul style="list-style-type: none"> Ιοντίζουσα ακτινοβολία Χορήγηση σκιαγραφικού (αλλεργικές αντιδράσεις, νεφροτοξικότητα κτλ) "Blooming artifact" Κλειστοφοβία
MRI	<ul style="list-style-type: none"> Μη επεμβατική τεχνική Υψηλή χωρική και χρονική διακριτική ικανότητα Δυνατότητα συγχρονισμού με την καρδιακή και αναπνευστική λειτουργία 	<ul style="list-style-type: none"> Υψηλό κόστος, εξειδίκευση, χαμηλή σχετικά διαθεσιμότητα Κλειστοφοβία Αδυναμία εκτέλεσης σε εξεταζόμενους με μη-

	<ul style="list-style-type: none"> Μη ιοντίζουσα τεχνική 	<ul style="list-style-type: none"> συμβατά μεταλλικά εμφυτεύματα Χορήγηση σκιαγραφικού (αλλεργικές αντιδράσεις, νεφροτοξικότητα κτλ)
SPECT/PET	<ul style="list-style-type: none"> Μη επεμβατική τεχνική Βέλτιστη δυνατότητα μοριακής-λειτουργικής-μεταβολικής απεικόνισης της ευάλωτης πλάκας Δυνατότητα συνδυασμένης (μορφολογικής-μοριακής) απεικόνισης (SPECT/CT, PET/CT, PET/MR) Υψηλή ευαισθησία Εκλεκτική σύνδεση των ραδιοφαρμάκων με συστατικά-κύτταρα της ευάλωτης πλάκας Ποσοτικοποίηση των ευρημάτων (PET/CT, PET/MR) 	<ul style="list-style-type: none"> Ιοντίζουσα ακτινοβολία Περιορισμένη διαθεσιμότητα (PET/MR, PET/CT) Μέτρια χρονική και χωρική διακριτική ικανότητα Σχετικά χαμηλή ειδικότητα Κλειστοφοβία

US: Ultrasound, 2D US: Two Dimensional Ultrasound, 3D US: Three Dimensional Ultrasound, CEUS: Contrast-Enhanced Ultrasound, IVUS: Intravascular Ultrasound, VH-IVUS: Virtual Histology-IVUS, OCT: Optical coherence tomography, NIRS: Near-infrared spectroscopy, CT/MDCT: Computed Tomography/Multiple Detector Computed Tomography, MRI: Magnetic Resonance Imaging, SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography, PET: Positron Emission Tomography.

Οι ραδιοϊσοτοπικές (SPECT, PET) τεχνικές παρέχουν τη σημαντική δυνατότητα μη-επεμβατικής, μοριακής-λειτουργικής απεικόνισης του μεταβολισμού, της κυτταροβρίθειας, της συγκέντρωσης χαρακτηριστικών βιομορίων και της αντιγονικότητας της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας. Πρόσθετα πλεονεκτήματα

θεωρούνται η υψηλή ευαισθησία της σπινθηρογραφικής απεικόνισης, η δυνατότητα συνδυασμού της ραδιοϊσοτοπικής και ανατομολογικής απεικόνισης με τη χρήση «υβριδικών» συστημάτων (SPECT/CT, PET/CT, PET/MR) και η ποσοτικοποίηση των ευρημάτων με την χρήση εξειδικευμένου λογισμικού (PET/CT, PET/MR). Ως μειονεκτήματα θεωρούνται η περιορισμένη διαθεσιμότητα, ειδικά της τεχνολογίας PET/CT και PET/MR, η μέτρια διακριτική ικανότητα, η σχετικά χαμηλή ειδικότητα, η δυσχέρεια εξέτασης κλειστοφοβικών ασθενών και η χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας (**Πίνακας 2**) [46,78,186-188].

Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των άλλων τεχνικών απεικόνισης της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας παρουσιάζονται συνοπτικά στον **Πίνακα 2**.

Εν κατακλείδι, η ανίχνευση και αξιολόγηση της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας ενέχει ιδιαίτερη σημασία για την πρόγνωση-διαστρωμάτωση κινδύνου και θεραπευτική (συντηρητική ή/και επεμβατική) αντιμετώπιση των αγγειακών ασθενών. Στην εποχή της «εξατομικευμένης ιατρικής» (personalized medicine) η επιλογή της βέλτιστης απεικονιστικής τεχνικής τροποποιείται αντίστοιχα με τα δεδομένα κάθε ασθενούς, εκμεταλλευόμενοι τη συνεχή πρόοδο στον τομέα της βιοϊατρικής τεχνολογίας και ιδιαίτερα της ιατρικής απεικόνισης.

Βιβλιογραφία/References

1. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs).Fact sheet no 317.Geneva: World Health Organization; 2015.<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
- 2.Anderson GF, et al. Expanding priorities- confronting chronic disease in countries with low income. N Engl J Med.2007;356:209-11.
- 3.Bucerius J,et al. Position paper of the Cardiovascular Committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM) on PET imaging of atherosclerosis. Eur J Nucl Med Mol Imaging.2016;43:780-792.
- 4.Naim C, et al. Characterization of carotid plaques with ultrasound elastography: feasibility and correlation with high-resolution magnetic resonance imaging. Eur Radiol.2013;23:2030-41.
- 5.Feldman CL, et.al. Vulnerable Anatomy; The Role of Coronary Anatomy and Endothelial Shear Stress in the Progression and Vulnerability of Coronary Artery Lesions: Is Anatomy Destiny? In: M. Naghavi, (ed)Asymptomatic Atherosclerosis: Pathophysiology, Detection and Treatment.Springer,2010, New York.
- 6.Naghavi M, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: call for new definitions and risk assessment strategies: Part I.Circulation.2003;108:1664-72.
- 7.Naghavi M, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: call for new definitions and risk assessment strategies: Part II.Circulation.2003;108:1772-8.
- 8.Bentzon JF, et al. Mechanisms of plaque formation and rupture. Circ Res.2014;114:1852-66.
- 9.Virmani R, et al. Pathology of the vulnerable plaque. In:R.Waksman,P.W.Serruys, J. Schaar,(eds)The Vulnerable Plaque,2nd edn. Informa Healthcare,Oxon,2007,UK.
- 10.Toutouzas K, et al. Vulnerable plaque imaging: updates on new pathobiological mechanisms. Eur Heart J.2015 ;36:3147-54
- 11.Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. J Am Coll Cardiol.2006;47(8):C7-12.
- 12.Moreno PR. Vulnerable plaque: definition, diagnosis and treatment. Cardiol Clin.2010;28:1-30.
- 13.Rafieian-Kopaei M,et al. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. Int J Prev Med. Medknow Publications.2014;5:927-46.
- 14.Ross R. Atherosclerosis -An Inflammatory Disease. N Engl J Med,1999;340:115-126.
- 15.Parma L, et al. Plaque angiogenesis and intraplaque hemorrhage in atherosclerosis.Eur J Pharmacol.2017;816:107-115.
- 16.Naqvi TZ, et al. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment.JACC Cardiovasc Imaging.2014;7:1025-38.
- 17.van Engelen A, et al. Three-dimensional carotid ultrasound plaque texture predicts vascular events Stroke.2014 ;45:2695-701.
- 18.Nicolaides AN, et al. Effect of image normalization on carotid plaque classification and the risk of ipsilateral hemispheric ischemic events: results from the asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke study.Vascular.2005;13:211-21.
- 19.Salem M.K, et al. Identification of patients with a histologically unstable carotid

- plaque using ultrasonic plaque image analysis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*,2014;48 :118-25.
- 20.Mitchell CC, et al. Histopathologic Validation of Grayscale Carotid Plaque Characteristics Related to Plaque Vulnerability *Ultrasound Med Biol*.2017;43:129-137.
- 21.Jodas DS, et al. A review of computational methods applied for identification and quantification of atherosclerotic plaques in images. *Journal of LATEX Templates*,2015 DOI: 10.1016/j.eswa.2015.10.016
- 22.Wannarong T, et al. Progression of Carotid Plaque Volume Predicts Cardiovascular Events.*Stroke*.2013;44:1859-65.
- 23.Ainsworth CD, et al.3D Ultrasound Measurement of Change in Carotid Plaque Volume A Tool for Rapid Evaluation of New Therapies *Stroke*.2005;36:1904-9
- 24.Naylor AR, et al. Editor's Choice e Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease:2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;55:3-81
- 25.Rafailidis V, et al. Contrast-enhanced ultrasound of the carotid system: a review of the current literature.*J Ultrasound*.2017;20:97-109.
26. Filis K, et al. Assessment of the vulnerable carotid atherosclerotic plaque using contrast-enhanced ultrasonography *Vascular*.2017;25:316-325.
- 27.Rübenthaler J, et al. Diagnostic vascular ultrasonography with the help of color Doppler and contrast-enhanced ultrasonography. *Ultrasonography*.2016;35:289- 301.
28. Hoogi A, et al. Carotid Plaque Vulnerability: Quantification of Neovascularization on Contrast-Enhanced Ultrasound With Histopathologic Correlation. *Am J Roentgenol*,2011;196:431-436.
- 29.Faggioli GL, et al. Identification of Carotid 'Vulnerable Plaque' by Contrast-enhanced Ultrasonography: Correlation with Plaque Histology, Symptoms and Cerebral Computed Tomography. *Eur J Vasc Endovasc Surg*,2011;41:238-248.
30. Staub D, et al. Vasa-Vasorum and Plaque Neovascularization on Contrast-Enhanced Carotid Ultrasound Imaging Correlates With Cardiovascular Disease and Past Cardiovascular Events.*Stroke*,2010;41:41-47.
- 31.Staub D, et al. Correlation of Carotid Artery Atherosclerotic Lesion Echogenicity and Severity at Standard US with Intraplaque Neovascularization Detected at Contrast-enhanced US.*Radiology*,2011;258:618-626.
- 32.Kaufmann BA, et al. Molecular imaging of inflammation in atherosclerosis with targeted ultrasound detection of vascular cell adhesion molecule-1.*Circulation*, 2007;116:276-284.
- 33.Kaufmann BA, et al. Molecular imaging of the initial inflammatory response in atherosclerosis: implications for early detection of disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2010;30:54-59.
- 34.Yan F, et al. Ultrasonic Imaging of Endothelial CD81 Expression Using CD81-Targeted Contrast Agents in In Vitro and In Vivo Studies. *Ultrasound in Medicine & Biology*,2012;38:670-680.
- 35.Shalhoub J, et al. Late-Phase Contrast-Enhanced Ultrasound Reflects Biological Features of Instability in Human Carotid Atherosclerosis.*Stroke*,2011;42:3634-36.

- 36.Kirsch JD, et al. Advances in transcranial Doppler US: imaging ahead.Radiographics. Radiological Society of North America;2013;33:E1-E14.
- 37.Topakian R, et al. Ultrasonic plaque echolucency and emboli signals predict stroke in asymptomatic carotid stenosis. Neurology. Lippincott Williams & Wilkins; 2011;23;77:751-8.
- 38.Ritter MA, et al. Vascularization of carotid plaque in recently symptomatic patients is associated with the occurrence of transcranial microembolic signals. Eur J Neurol.2013;20:1218-21.
- 39.Varga A, et al. Atherosclerosis of the descending aorta predicts cardiovascular events: a transesophageal echocardiography study. Cardiovasc Ultrasound.2004;22;2:21.doi:10.1186/1476-7120-2-21.
- 40.Picano E, et al. Ultrasound tissue characterization of vulnerable atherosclerotic plaque. Int J Mol Sci.2015;16:10121-33.
- 41.Mahmood B, et al. Ultrasound Vascular Elastography as a Tool for Assessing Atherosclerotic Plaques - A Systematic Literature Review. Ultrasound Int Open.2016 ;2:E106-E112.
- 42.Roy Cardinal MH, et al. Carotid Artery Plaque Vulnerability Assessment UsingNoninvasive Ultrasound Elastography: Validation With MRI .AJR Am J Roentgenol. 2017;209:142-151.
- 43.Huang C, et al. Ultrasound-based carotid elastography for detection of vulnerable atherosclerotic plaques validated by magnetic resonance imaging. *Ultrasound Med Biol* 2016; 42:365-377.
- 44.Garrard JW, et al. Shear wave elastography may be superior to greyscale median for the identification of carotid plaque vulnerability: A comparison with histology. Ultraschall in Med.2015;36:386-390.
- 45.Liu F, et al. Real-time tissue elastography for the detection of vulnerable carotid plaques in patients undergoing endarterectomy: a pilot study. Ultrasound Med Biol 2015;41:705-712.
- 46.Yonetsu T, et al. Advances in Intravascular Imaging: New Insights into the Vulnerable Plaque from Imaging Studies. Korean Circ J.2018;48,1-15.
- 47.Ma T, et al.A Review of Intravascular Ultrasound-based Multimodal Intravascular Imaging: The Synergistic Approach to Characterizing Vulnerable Plaques. Ultrason Imaging.2016;38:314-31.
- 48.Papaioannou TG, et al. Personalized Assessment of the Coronary Atherosclerotic Arteries by Intravascular Ultrasound Imaging: Hunting the Vulnerable. Plaque J Per Med.2019;24. doi:10.3390/jpm9010008.
- 49.Spacek M, et al. Vulnerable atherosclerotic plaque -a review of current concepts and advanced imaging. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.2018;162:10-17.
- 50.Higuma T, et al.A Combined Optical Coherence Tomography and Intravascular Ultrasound Study on Plaque Rupture,Plaque Erosion,and Calcified Nodule in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Incidence, Morphologic Characteristics,and Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention.JACC Cardiovasc.Interv.2015;8:1166-1176.

51. DeMaria AN, et al. Imaging Vulnerable Plaque by Ultrasound. *J Am Coll Cardiol*.2006;47(8 Suppl):C32-9.
52. Suh WM, et al. Intravascular Detection of the Vulnerable Plaque. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4:169-78.
53. Gogas B.D, et al. Assessment of coronary atherosclerosis by IVUS and IVUS-based imaging modalities: Progression and regression studies, tissue composition and beyond. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 2011;27:225-237.
54. Erglis A, et al. Intravascular Ultrasound-based Imaging Modalities for Tissue Characterisation. *Interv Cardiol*.2014;3:151-155.
55. Papaioannou T, et al. Quantification of new structural features of coronary plaques by computational post-hoc analysis of virtual histology-intravascular ultrasound images. *Comput. Methods Biomech. Biomed. Eng*.2014;17:643-651.
56. Vavuranakis M, et al. Impact of atherosclerotic plaque components and their distribution on stent deployment: An intravascular-ultrasound virtual histology observational study. *Minerva Cardioangiol*.2016;64:507-516.
57. Garcia-Garcia HM, et al. IVUS-based imaging modalities for tissue characterization: similarities and differences *Int J Cardiovasc Imaging*.2011;27:215-24
58. Liu J, et al. Feasibility of diagnosing unstable plaque in patients with acute coronary syndrome using iMap-IVUS. *J Zhejiang Univ Sci B*.2015;16:924-30.
59. Mahmood B, et al. Ultrasound Vascular Elastography as a Tool for Assessing Atherosclerotic Plaques -A Systematic Literature Review *Ultrasound. Int Open*.2016;2:E106-E112
60. Toutouzas K, et al. Optical coherence tomography assessment of the spatial distribution of culprit ruptured plaques and thin-cap fibroatheromas in acute coronary syndrome. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*.2012;8:477-85.
61. Gutierrez-Chico JL, et al. Optical coherence tomography: from research to practice. *European heart journal cardiovascular Imaging*.2012;13(5):370-84.
62. Jaguszewski M, et al. Intracoronary Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) Imaging for Detection of Lipid Content of Coronary Plaques: Current Experience and Future Perspectives. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*.2013;6:426-430.
63. O'Brien A, et al. Intracoronary near-infrared spectroscopy: an overview of the technology, histologic validation, and clinical applications. *Glob Cardiol Sci Pract*.2016(2):e201618
64. Kang SJ, et al. Combined IVUS and NIRS detection of fibroatheromas: histopathological validation in human coronary arteries. *JACC Cardiovasc Imaging*.2015;8:184-94
65. Ueda Y, et al. Acute coronary syndrome: insight from angioscopy. *Circ J* 2010;74:411-417.
66. Komatsu S, et al. Early detection of vulnerable atherosclerotic plaque for risk reduction of acute aortic rupture and thromboemboli and atheroemboli using non-obstructive angioscopy. *Circ J*.2015;79:742-50.
67. Madjid M, et al. Coronary thermography for detection of vulnerable plaques. *J Nucl Cardiol*.2007;14:244-9.
68. Stefanadis C, et al. Increased local temperature in human coronary atherosclerotic plaques: an independent predictor of clinical outcome in patients undergoing a percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1277-1283.
69. Toutouzas K, et al. Correlation between morphologic characteristics and local temperature differences in culprit lesions of patients with symptomatic coronary

- artery disease. *J Am Coll Cardiol*.2007;49:2264-2271.
70. Cuisset T, et al. In vitro and in vivo studies on thermistor-based intracoronary temperature measurements: effect of pressure and flow. *Catheter Cardiovasc Interv*.2009;73:224-230.
71. Huibers A, et al. Non-invasive Carotid Artery Imaging to Identify the Vulnerable Plaque: Current Status and Future Goals. *Eur J Vasc Endovasc Surg*.2015;50:563-72.
72. Saba L, et al. Imaging of the Carotid Artery Vulnerable Plaque. *Cardiovascular and interventional radiology*.2013;37: 572-585.
73. Porcu M, et al. Carotid artery imaging: The study of intra-plaque vascularization and hemorrhage in the era of the "vulnerable" plaque *J Neuroradiol*.2019.pii: S0150-9861(18)30318-3.
74. Demarco JK, et al. MR carotid plaque imaging and contrast-enhanced MR angiography identifies lesions associated with recent ipsilateral thromboembolic symptoms: an in vivo study at 3T. *AJNR American journal of neuroradiology*.2010;31:1395-402.
75. Celeng C, et al. Non-invasive and invasive imaging of vulnerable coronary plaque. *Trends Cardiovasc Med*.2016;26:538-47.
76. Yoichi Shimizu, et al. Recent Advances in the Development of PET/SPECT Probes for Atherosclerosis Imaging. *Nucl Med Mol Imaging* 2016;50:284-291.
77. Goel S, et al. Imaging Modalities to Identity Inflammation in an Atherosclerotic Plaque *Radiol Res Pract*.;2015:410967.
78. van der Valk FM, et al. In vivo imaging of enhanced leukocyte accumulation in atherosclerotic lesions in humans. *J Am Coll Cardiol*.2014;64:1019-29.
79. Glaudemans AW, et al. In vivo and in vitro evidence that ^{99m}Tc-HYNIC-interleukin-2 is able to detect T lymphocytes in vulnerable atherosclerotic plaques of the carotid artery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.2014;41:1710-9.
80. Riou LM, et al. Pre-clinical and clinical evaluation of nuclear tracers for the molecular imaging of vulnerable atherosclerosis: an overview. *Curr Med Chem*. 2009;16:1499-1511.
81. Broisat A, et al. ^{99m}Tc-cAbVCAM1-5 imaging is a sensitive and reproducible tool for the detection of inflamed atherosclerotic lesions in mice. *J Nucl Med*.2014;55:1678-1684.
82. Paulmier B, et al. Arterial wall uptake of fluorodeoxyglucose on PET imaging in stable cancer disease patients indicates higher risk for cardiovascular events. *J Nucl Cardiol*.2008;15:209-17.
83. Tahara N, et al. Simvastatin attenuates plaque inflammation: evaluation by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*.2006;48:1825-3.
84. Hosokawa R, et al. Targeting the vulnerable plaques: A unique nuclear method using intra-vascular radiation detector (IVRD). *J Nucl Med*.2006;47:863-867.
85. Li X, et al. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT for the detection of inflammation of large arteries: correlation with ¹⁸F-FDG, calcium burden and risk factors. *EJNMMI Research*.2012;2:52doi: 10.1186/2191-219X-2-52.
86. Malmberg C, et al. ⁶⁴Cu-DOTATATE for noninvasive assessment of atherosclerosis in large arteries and its correlation with risk factors: head-to-head comparison with ⁶⁸Ga- DOTATOC in 60 patients. *J Nucl Med*.2015;56:1895-900.
87. Gaemperli O, et al. Imaging intraplaque inflammation in carotid atherosclerosis with ¹¹C-PK11195 positron emission tomography/computed tomography. *Eur Heart J*.2012;33:1902-1910.
88. Joshi FR, et al. Imaging of hypoxia and inflammation in carotid atherosclerosis with ¹⁸Ffluoromisonidazole and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission

- Tomography. *Circulation*.2013;128 Suppl 22, A14673.
- 89.Li X, et al. Targeting P-selectin by gallium-68-labeled fucoidan positron emission tomography for noninvasive characterization of vulnerable plaques: correlation with in vivo 17.6T MRI. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.2014;34:1661-1667.
 - 90.Laitinen IE, et al. Uptake of 11C-choline in mouse atherosclerotic plaques. *J Nucl Med*. 2010;51:798-802.
 - 91 Jager NA, et al. Folate receptor- β imaging using 99mTc-folate to explore distribution of polarized macrophage populations in human atherosclerotic plaque. *J Nucl Med*.2014;55:1945-1951.
 - 92.Nahrendorf M, et al. 18F-4V for PET-CT imaging of VCAM-1 expression in atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol Img*.2009;2:1213-22.
 - 93.Lee SJ, et al. Nuclear Molecular Imaging for Vulnerable Atherosclerotic Plaques *Korean J Radiol* 2015;16:955-966.
 - 94.Ishino S, et al. Targeting of lectinlike oxidized low-density lipoprotein receptor 1(LOX-1) with 99mTc-labeled anti-LOX-1 antibody: potential agent for imaging of vulnerable plaque. *J Nucl Med*.2008;49:1677-85.
 - 95.Hermus L, et al. Advanced Carotid Plaque Imaging. *Eur J Vasc Endovasc Surg*.2010;39, 125-133.
 - 96.Nakamura I, et al. Detection of early stage atherosclerotic plaques using PET and CT fusion imaging targeting P-selectin in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun*.2013;433:47-51.
 - 97.Zhao Y, et al. Localization of deoxyglucose and annexin A5 in experimental atheroma correlates with macrophage infiltration but not lipid deposition in the lesion. *Mol Imaging Biol*.2011;13:712-20.
 - 98.Zhao Y, et al. Suppressive effects of irbesartan on inflammation and apoptosis in atherosclerotic plaques of apoE-/- mice: molecular imaging with 14C-FDG and 99mTc-annexin A5. *PLoS One*.2014;9:e89338.
 - 99.Nguyen QD, et al. Positron emission tomography imaging of drug-induced tumor apoptosis with a caspase-3/7 specific [18F]-labeled isatin sulfonamide. *Proc Natl Acad Sci USA*.2009;106:16375-80.
 - 100.Hyafil F et al. Detection of apoptotic cells in a rabbit model with atherosclerosis-like lesions using the positron emission tomography radiotracer [18F]ML-10. *Mol Imaging*.2015;14:433-42.
 - 101.Razavian M, et al. Integrin-targeted imaging of inflammation in vascular remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.2011;31:2820-2826.
 - 102.Paeng JC, et al. Feasibility and kinetic characteristics of (68)Ga-NOTA-RGD PET for in vivo atherosclerosis imaging. *Ann Nucl Med*.2013;27:847-854.
 - 103.Su H, et al. Atherosclerotic plaque uptake of a novel integrin tracer 18F-Flotegatide in a mouse model of atherosclerosis. *J Nucl Cardiol*.2014;21:553-562.
 - 104.Beer AJ, et al. PET/CT imaging of integrin $\alpha\beta 3$ expression in human carotid atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging*.2014;7:178-187.
 - 105.Laitinen I, et al. Evaluation of alphavbeta3 integrin-targeted positron emission tomography tracer 18F-galacto-RGD for imaging of vascular inflammation in atherosclerotic mice. *Circ Cardiovasc Imaging*.2009;2:331-338.
 - 106.Mateo J, et al. Noninvasive assessment of hypoxia in rabbit advanced atherosclerosis using 18F-fluoromisonidazole positron emission tomographic imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:312-320.
 - 107.Wuest M, et al. Positron emission tomography radiotracers for imaging hypoxia. *J Label Compd Radiopharm*.2013;56:244-50.

- 108.Masaki Y, et al. The accumulation mechanism of the hypoxia imaging probe BFMISO by imaging mass spectrometry: possible involvement of low-molecular metabolites. *Sci Rep*.2015;5:16802.
- 109.Golestani R, et al. Feasibility of vascular endothelial growth factor imaging in human atherosclerotic plaque using ⁸⁹Zr-bevacizumab positron emission tomography. *Mol Imaging*.2013;12:235-4.
- 110.Bing R, et al. The clinical utility of hybrid imaging for the identification of vulnerable plaque and vulnerable patients.*J Cardiovasc Comput Tomogr*.2019.pii:S1934-5925(19)30085-1.
- 111.Langer HF, et al. Radionuclide imaging - A molecular key to the atherosclerotic plaque.*J Am Coll Cardiol*.2008;52:1-12.
- 112.Schulz C, et al. Platelet GPVI binds to collagenous structures in the core region of human atheromatous plaque and is critical for atheroprogession in vivo. *Basic Res Cardiol*.2008;103:356-67.
- 113.Bucerius J, et al. Target identification for the diagnosis and intervention of vulnerable atherosclerotic plaques beyond ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging: promising tracers on the horizon. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.2019;46:251-265.
- 114.Fujimoto S, et al. Molecular imaging of matrix metalloproteinase in atherosclerotic lesions: resolution with dietary modification and statin therapy.*J Am Coll Cardiol*.2008;52:1847-1857.
- 115.Tavakoli S et al. Matrix metalloproteinase activation predicts amelioration of remodeling after dietary modification in injured arteries.*Arterioscler Thromb Vasc Biol*.2011;31:102-9.
- 116.Razavian M, et al. Atherosclerosis plaque heterogeneity and response to therapy detected by in vivo molecular imaging of matrix metalloproteinase activation. *J Nucl Med*.2011;52:1795-1802.
- 117.Weis SM, et al. Tumor angiogenesis: molecular pathways and therapeutic targets.*Nat Med* 2011;17:1359-1370.
- 118.Hakimzadeh N, et al. Novel molecular imaging ligands targeting matrix metalloproteinases 2 and 9 for imaging of unstable atherosclerotic plaques *PLoS One*.2017;30;12:e0187767.
- 119.Breyholz HJ, et al. ¹⁸F-radiolabeled analogue of CGS 27023A as a potential agent for assessment of matrix-metalloproteinase activity in vivo.*Q J Nucl Med Mol Imaging*.2007;51:24-32.
- 120.Rangasamy L, et al. Molecular Imaging Probes Based on Matrix Metalloproteinase Inhibitors(MMPIs).*Molecules*.2019;24(16)pii:E2982.doi:10.3390/molecules24162982
- 121.Iyer AK, et al. Radiolabeled oligonucleotides for antisense imaging.*Curr Org Synth*.2011; 8:604-614.
- 122.Liu Y, et al. Molecular imaging of atherosclerotic plaque with (⁶⁴)Cu labeled natriuretic peptide and PET.*J.Nucl.Med*.2010;51:85-9
- 123.McKenney-Drake ML, et al. ¹⁸F-NaF and ¹⁸F-FDG as molecular probes in the evaluation of atherosclerosis *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.2018;45:2190-2200.
- 124.Derlin T, et al. Feasibility of ¹⁸F-sodium fluoride PET/CT for imaging of atherosclerotic plaque. *J Nucl Med*.2010;51:862-5.
- 125.Derlin T, et al. Correlation of inflammation assessed by ¹⁸F-FDG PET, active mineral deposition assessed by ¹⁸F-fluoride PET, and vascular calcification in atherosclerotic plaque: a dual-tracer PET/CT study. *J Nucl Med*.2011;52:1020-7.

126. Joshi NV, et al. 18F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial. *Lancet*.2014;383:705-13.
127. Irkle A, et al. Identifying active vascular microcalcification by (18)F-sodium fluoride positron emission tomography. *Nat Commun*.2015; 6:7495.doi:10.1038/ncomms8495
128. Torres E.I. PET/CT: Underlying physics, instrumentation and advances. *Radiologia*.2017;59:431-445.
129. Dweck MR, et al. Noninvasive Molecular Imaging of Disease Activity in Atherosclerosis. *Circulation research*.2016;119:330-340.
130. Tarkin JM, et al. Imaging Atherosclerosis. *Circ Res*.2016;118:750-69.
131. Lau JM, et al. Disease-specific cardiovascular positron emission tomography/magnetic resonance imaging :a brief review of the current literature *Quant Imaging Med Surg*.2016;6:297-307.
132. Nazir MS, et al. Hybrid positron emission tomography-magnetic resonance of the heart: current state of the art and future applications. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*.2018;19:962-974.
133. Heliopoulos J, et al. Detection of Carotid Artery Plaque Ulceration Using 3-Dimensional. *UltrasoundJ Neuroimaging*.2011;21:126-31.
134. Sztajzel R, et al. Stratified gray-scale median analysis and color mapping of the carotid plaque: correlation with endarterectomy specimen histology of 28 patients. *Stroke*.2005;36:741-5.
135. Lal BK, et al. Noninvasive identification of the unstable carotid plaque. *Ann Vasc Surg*.2006;20:167-74.
136. Aly S, et al. An objective characterization of atherosclerotic lesion: an alternative method to identify unstable plaque. *Stroke*,2000;21:1921-4.
137. Onut R, et al. Imaging Atherosclerosis by Carotid Intima-media Thickness in vivo: How to, Where and in Whom? *Maedica (Buchar)*.2012;7:153-62.
138. Clevert D-A, et al. Improved carotid atherosclerotic plaques imaging with contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Clin Hemorheol Microcirc*.IOS Press;2011;48:141-8.
139. Iezzi R, et al. The role of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in visualizing atherosclerotic carotid plaque vulnerability: which injection protocol? Which scanning technique? *Eur J Radiol*.2015;84:865-71.
140. van den Oord SC, et al. Assessment of subclinical atherosclerosis using contrast-enhanced ultrasound. *European heart journal cardiovascular Imaging*.2013;14:56-61.
141. Spence JD, et al. Absence of microemboli on transcranial Doppler identifies low-risk patients with asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*. American Heart Association, Inc;2005;36:2373-8.
142. Hammoudi N, et al. Three-dimensional transesophageal echocardiography for descending aortic atheroma: a preliminary study. *Int J Cardiovasc Imaging*.2014;30:1529-37.
143. Anwar MA, et al. Advances in imaging methods to detect vulnerable plaque: a review. *Biomed Lett*.2015;1:95-103.
144. Hasan Khan M, et al. Vulnerable Plaque :A Review of Current Concepts in Pathophysiology and Imaging *Cardiol Rev*. 2018. doi:10.1097/CRD.0000000000000238.
145. Kawasaki M, et al. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography and integrated backscatter intravascular ultrasound images for tissue characterization of human coronary plaques. *J Am Coll Cardiol*.2006;48:81-88.

146. Doyley MM, et al. Advancing intravascular ultrasonic palpation toward clinical application. *Ultrasound Med Biol*.2001;27:1471-1480.
147. Nasu K, et al. Accuracy of invivo coronary plaque morphology assessment: a validation study of in vivo virtual histology compared with in vitro histopathology. *J Am Coll Cardiol*.2006;47:2405-2412.
148. Fujii K, et al. Association of plaque characterization by intravascular ultrasound virtual histology and arterial remodeling. *Am J Cardiol*.2005;96:1476-1483.
149. Missel E, et al. In vivo virtual histology intravascular ultrasound correlates of risk factors for sudden coronary death in men: results from the prospective, multi-centre virtual histology intravascular ultrasound registry. *Eur Heart J*.2008;29:2141-7.
150. Moreno PR, et al. Detection of lipid pool, thin fibrous cap, and inflammatory cells in human aortic atherosclerotic plaques by near-infrared spectroscopy. *Circulation*.2002;105: 923-927.
151. Waksman R, et.al. Identification of patients and plaques vulnerable to future coronary events with near-infrared spectroscopy intravascular ultrasound imaging: a prospective cohort study. *The Lancet*.2019;394:1629-1637.
152. Takano M, et al. In vivo comparison of optical coherence tomography and angioscopy for the evaluation of coronary plaque characteristics. *Am J Cardiol* 2008;101:471-476.
153. Stefanadis C, et al. Coronary Atherosclerotic Vulnerable Plaque: Current Perspectives *J Am Heart Assoc*.2017;6(3)pii:e005543.doi:10.1161/JAHA.117.005543
154. Stefanadis C, et al. Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo: A new method of detection by application of a special thermography catheter *Circulation*.1999;99:1965-71.
155. Saba L, et al. Fissured fibrous cap of vulnerable carotid plaques and symptomaticity: are they correlated? Preliminary results by using multi-detector-row CT angiography. *Cerebrovasc Dis*.2009;27:322-7.
156. Wintermark M, et al. High-resolution CT imaging of carotid artery atherosclerotic plaques. *AJNR Am J Neuroradiol*.2008;29:875-82.
157. Miralles M, et al. Quantification and characterization of carotid calcium with multi-detector CT-angiography. *Eur J Vasc Endovasc Surg*.2006;32:561-7.
158. Den Hartog AG, et al. PLACD-7T Study: atherosclerotic carotid plaque components correlated with cerebral damage at 7tesla magnetic resonance imaging. *Curr Cardiol Rev*.2011;7:28-34.
159. Yu W, et al. The added value of longitudinal black-blood cardiovascular magnetic resonance angiography in the cross sectional identification of carotid atherosclerotic ulceration. *J Cardiovasc Magn Reson*.2009;11:31doi:10.1186/1532-429X-11-31.
160. Puppini G, et al. Characterisation of carotid atherosclerotic plaque: comparison between magnetic resonance imaging and histology. *Radiol Med*.2006;111:921-30.
161. Regar E, et al. First-in-man application of a miniature self-contained intracoronary magnetic resonance probe. A multicenter safety and feasibility trial. *Eurointervention* 2006;2:77-83.
162. Rudd JH, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation*.2002;105:2708-11.
163. Joseph P, et al. Imaging atherosclerosis with positron emission tomography. *Eur Heart J*.2016;37:2974-2980.
164. Rominger A, et al. 18F-FDG PET/CT identifies patients at risk for future vascular events in an otherwise asymptomatic cohort with neoplastic disease. *J Nucl Med*.2009;50:1611-20.
165. Marnane M, et al. Carotid plaque inflammation on 18F-fluorodeoxyglucose

- positron emission tomography predicts early stroke recurrence. *Ann Neurol*.2012;71:709-18.
- 166.Figueroa AI, et al. Measurement of arterial activity on routine FDG PET/CT images improves prediction of risk of future CV events .*JACC Cardiovasc Imaging*.2013;6:1250-9.
- 167.Tawakol A, et al. Intensification of statin therapy results in a rapid reduction in atherosclerotic inflammation: results of a multicenter fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography feasibility study. *J Am Coll Cardiol*.2013;62:909-17.
- 168.Tarkin JM, et al. Techniques for noninvasive molecular imaging of atherosclerotic plaque. *Nat Rev Cardiol*.2014;12:79 doi:10.1038/nrcardio.2014.80-c2.
- 169.Ishii H, et al. Comparison of atorvastatin 5 and 20 mg/d for reducing F-18 fluorodeoxyglucose uptake in atherosclerotic plaques on positron emission tomography/computed tomography: a randomized, investigator- blinded, open-label, 6-month study in Japanese adults scheduled for percutaneous coronary intervention.*Clin Ther*.2010;32:2337-47.
- 170.Wu YW, et al. The effects of 3-month atorvastatin therapy on arterial inflammation, calcification, abdominal adipose tissue and circulating biomarkers.*Eur J Nucl Med Mol Imaging*.2011;39:399-407.
171. Derlin T, et al. In vivo imaging of mineral deposition in carotid plaque using 18F-sodium fluoride PET/CT: correlation with atherogenic risk factors.*J Nucl Med*.2011;52:362-8.
172. Janssen T, et al. Association of linear 18F-sodium fluoride accumulation in femoral arteries as a measure of diffuse calcification with cardiovascular risk factors: a PET/CT study. *J Nucl Cardiol*.2013;20:569-77.
173. Morbelli S, et al. Divergent determinants of 18F-NaF uptake and visible calcium deposition in large arteries: relationship with Framingham risk score.*Int J Cardiovasc Imaging*.2014;30:439-47.
174. Blomberg BA, et al. Thoracic aorta calcification but not inflammation is associated with increased cardiovascular disease risk: results of the CAMONA study.*Eur J Nucl Med Mol Imaging*.2017;44: 249-58.
175. Beheshti M, et al. Detection and global quantification of cardiovascular molecular calcification by fluoro18-fluoride positron emission tomography/computed tomography -a novel concept. *Hell J Nucl Med*.2011;14:114-20.
176. Joshi NV, et al. 18F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial. *Lancet*.2014;383:705-13.
177. Derlin T, et al. Feasibility of 18F-sodium fluoride PET/CT for imaging of atherosclerotic plaque.*J Nucl Med*.2010;51:862-5.
178. Dweck MR, et al. Coronary arterial 18F-sodium fluoride uptake: a novel marker of plaque biology. *J Am Coll Cardiol*.2012;59:1539–48.
179. Pedersen SF, et al. 64Cu- DOTATATE PET/MRI for detection of activated macrophages in carotid atherosclerotic plaques: studies in patients undergoing endarterectomy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.2015;35:1696–703.
180. Rominger A, et al. In vivo imaging of macrophage activity in the coronary arteries using 68Ga-DOTATATE PET/CT: correlation with coronary calcium burden and risk factors. *J Nucl Med*.2010;51:193-7.
181. Li X, et al. 68Ga-DOTATATE PET/CT for the detection of inflammation of large arteries: correlation with 18F-FDG, calcium burden and risk factors. *EJNMMI Res*.2012;27;doi:10.1186/2191-219X-2-52.
182. Massalha S, et al. Detection of Apoptosis with ^{99m}Tc rh Annexin-V-128 Imaging

- in Asymptomatic Patients with Carotid Atherosclerotic Plaque. Nucl Med. 2018;59.
183. Andrews JPM, et al. New methods to image unstable atherosclerotic plaques. Atherosclerosis. 2018;272:118-128.
184. Joshi FR, et al. Vascular imaging with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is influenced by hypoxia. J Am Coll Cardiol. 2017;69:1873-1874.
185. Tarkin JM, et al. Detection of atherosclerotic inflammation by 68Ga-DOTATATE PET compared to [18F]FDG PET imaging. J Am Coll Cardiol. 2017;69:1774-1791.
186. Gonçalves I, et al. Detecting the vulnerable plaque in patients. J Intern Med. 2015;278:520-30.
187. Youssef G, et al. Role of Computed Tomography Coronary Angiography in the Detection of Vulnerable Plaque, Where Does it Stand Among Others? Angiol 2013;1: 111. DOI:10.4172/2329-9495.1000111
188. Naim C, et al. Vulnerable Atherosclerotic Carotid Plaque Evaluation by Ultrasound, Computed Tomography Angiography, and Magnetic Resonance Imaging: An Overview Canadian Association of Radiologists. Journal. 2014;65:275-286.